L. TURCANU

I. SABAU

NEFROLOGIE PEDIATRICĂ

616.6
T 94

Prof. dr. doc. LOUIS ȚURCANU
Institutul de Medicină
Timișoara

Dr. IOAN SABĂU
Asistent
Institutul de Medicină
Timișoara

NEFROLOGIE PEDIATRICĂ

Colaboratori:

Dr. ELENA POTENCZ-SZÛCS
— medic primar anatomopatolog,
Șef de lucrări la Catedra de Morfopatologie a I. M. Timișoara
Dr. DOREL TĂNASE
— medic primar radiolog la Clinica de Pediatrie — Timișoara
Dr. EMIL OTEȘTEANU
— medic primar pediatru la Clinica de Pediatrie — Timișoara

BIBLIOTECA JUDEȚEANĂ
"GH. ASACHI"
IAȘI

730.415

EDITURA MEDICALĂ
București, 1977

PREFAȚĂ

Frecvența, relativ crescută a nefropatiilor la copii, precum și dificultățile, uneori mari, de încadrare etiopatogenică și de tratament, ne-a sugerat utilitatea redactării acestei monografii.

Ea cuprinde toate nefropatiile ce apar la vîrsta de copil, atît cele infecțioase cît și cele metabolice sau malformative și pune la îndemîna pediatrului practician cele mai practice și moderne metode de diagnostic și tratament.

Lucrarea nu constituie numai o sinteză a unei bogate bibliografii, ci și o experiență îndelungată în acest domeniu.

Sperăm că străduințele noastre vor corespunde necesităților din teren și astfel munca pediatrilor va fi ușurată.

Aducem cele mai calde mulțumiri Editurii medicale, sub îngrijirea căreia, lucrarea a apărut în cele mai bune condițiuni.

AUTORII

CUPRINS

Pag.

Prefață 3
1. Anatomia aparatului urinar 7
2. Histologia rinichiului 10
3. Embriologia rinichiului 28
4. Fiziologia rinichiului 32
5. Explorarea rinichilor și a căilor urinare 42
6. Explorarea radiologică a aparatului renourinar la copil 66
7. Explorarea izotopică a rinichiului 84
8. Imunofluorescența 88
9. Insuficiența renală acută (I.R.A.) 93
10. Insuficiența renală cronică (I.R.C.) 105
11. Glomerulopatii 116
I. Patogenia glomerulonefritelor 117
II. Glomerulonefritele acute 124
Glomerulonefrita acută difuză 124
1. Glomerulonefrita acută difuză poststreptococică 125
2. Glomerulonefrita acută de origine infecțioasă, nestreptococică . . 136
3. Glomerulonefrite acute alergice 137
4. Forme particulare de glomerulonefrite acute 138
a) Glomerulonefrita acută în focar 138
b) Glomerulonefrita acută malignă 140
5. Glomerulonefrite acute secundare unor boli generale 142
a) Glomerulonefrita acută din purpura Schönlein-Henoch 142
b) Sindromul hemolitic-uremic 143
c) Sindromul Goodpasture 145
III. Sindromul nefrotic 147
IV. Glomerulonefritele cronice 171
A. Glomerulonefrita cronică poststreptococică 171
B. Glomerulonefritele cronice primitive 176
C. Glomerulonefritele cronice secundare 178
1. Glomeruloscleroza diabetică 178
2. Glomerulonefrita amiloidă 181
3. Glomerulonefrita lupică 183
V. Principii de tratament ale glomerulonefritelor 186
A. Medicația anticoagulantă 186
B. Medicația antiagregantă plachetară 188
1. Indometacina 188
2. Antipaludicele de sinteză 189
C. Medicația imunodepresoare 189
1. Drogurile imunodepresoare 190
a) Substanțe alchilante sau citotoxice 190
b) Substanțe antimetabolice sau citostatice 191
2. Corticoterapia 191
3. Serul și globulina antilimfocitară 192
D. Scheme terapeutice 192
12. Nefropatiile interstițiale 193
I. Nefropatiile interstițiale infecțioase nespecifice (pielonefrite) 193
A. Pielonefrita acută 195
B. Pielonefrita cronică 201

Pag.

II. Nefritele interstiţiale cronice infecţioase specifice 207
Tuberculoza renală 207
13. Nefropatiile tubulare 211
I. Diabetul insipid renal pitresino-rezistent ereditar 211
II. Diabetul renal glicozuric 216
III. Diabetul renal fosfaturic 218
IV. Hipokaliemia cronică cu hiperkaliurie 221
V. Pseudohipomineral-corticismul 224
VI. Hipercalciuria idiopatică cu nanism şi afectare renală la copil 227
VII. Acidozele tubulare renale primitive 230
VIII. Diabetul renal primitiv complex 236
A. Diabetele renale duble 237
B. Diabetele renale complexe 237
1. Sindromul de Toni-Debré-Fanconi 237
2. Sindromul Luder-Sheldon 239
3. Sindromul Baber-Dent 239
4. Sindromul oculo-cerebro-renal (Sindromul Löwe-Terrey-McLachlan) 239
14. Litiaza renourinară 242
I. Litiaza cistinică (cistinuria-lizinuria familială) 247
II. Litiaza calcică 247
III. Litiaza oxalică 248
IV. Litiaza urică 248
V. Litiaza xantinică 249
15. Anomaliile congenitale ale aparatului urinar 253
I. Anomaliile aparatului urinar superior 253
A. Anomaliile rinichiului 253
1. Anomalii de număr 253
2. Anomalii de mărime 255
3. Anomalii de formă 256
4. Anomalii de poziţie 258
5. Anomalii de rotaţie 258
6. Anomalii de vascularizaţie 258
7. Anomalii de structură 259
B. Anomaliile congenitale ale ureterului 265
1. Anomalii de număr 265
2. Anomalii de calibru 266
II. Anomaliile aparatului urinar inferior 267
A. Anomaliile vezicii urinare 267
B. Anomaliile uretrei 268
16. Nefropatiile vasculare 269
17. Hipertensiunea renovasculară 273
18. Dispensarizarea bolilor renale la copii 280
19. Bibliografie selectivă 284

1. ANATOMIA APARATULUI URINAR

Aparatul urinar al copilului, asemeni tuturor aparatelor din organismul său, este supus unor transformări și modelări legate de procesul general de creștere și dezvoltare.

RINICHIUL

În viața intrauterină rinichii au o structură lobulară, care se menține și la vîrsta de sugar, dispărînd treptat pînă la 3 ani, cînd au o suprafață netedă.

Topografic, rinichii sînt situați cu atît mai jos cu cît copilul este mai mic, dar treptat, odată cu creșterea, ajung să ocupe locul unde sînt situați la adult. Astfel, la nou-născut, polul inferior se află sub creasta iliacă, la 1 an polul inferior se află în dreptul crestei iliace, după 2 ani este situat deasupra ei, iar la copilul mare și la adult se găsește în dreptul vertebrelor T_{11}—T_{12} și L_1—L_2. Rinichii sînt menținuți în această poziție datorită pediculului vascular, peritoneului parietal și fasciei perirenale.

Forma rinichilor este a unei boabe de fasole cu o față anterioară, una posterioară, doi poli, cu o margine externă convexă și alta internă concavă, pe care prezintă o deschidere denumită sinus renal, care este locul de intrare a vaselor și nervilor și de ieșire a căilor excretoare.

Lungimea rinichilor variază cu vîrsta, la nou-născut diametrul longitudinal este de 4—4,5 cm iar diametrul transversal de 2,3—2,7 cm, pe cînd la copilul mare diametrul longitudinal este de 11 cm iar cel transversal de 5 cm.

Greutatea rinichilor este supusă unei creșteri progresive, proporțional cu vîrsta. Dacă se raportează greutatea rinichilor la greutatea corporală a copilului, rezultă valori mai mari ca la adulți.

Astfel:

— la nou-născut (G=3 000 g) rinichiul cîntărește 11—12 g (raport 1/261);
— la 12 luni (G=9 000 g) rinichiul cîntărește 36—37 g (raport 1/269);
— la 15 ani (G=37 kg) rinichiul cîntărește 105—120 g (raport 1/320).

O secțiune sagitală practicată prin rinichi evidențiază următoarele elemente:

1. *Capsula fibroasă*, subțire și transparentă, care învelește rinichiul în exterior; ea se poate detașa cu ușurință.

2. *Tunica proprie*, în alcătuirea căreia intră elemente conjunctive și celule musculare netede.

3. *Parenchimul renal*, în care se disting două zone dispuse concentric: *corticala*, de culoare roşie-gălbuie, dispusă la exterior şi *medulara*, de culoare roşie-brună, ocupînd centrul.

O examinare mai atentă a parenchimului renal evidenţiază o întrepătrundere între substanţa corticală şi cea medulară.

Din corticală pătrund în medulară, pînă la nivelul sinusului renal, coloane de substanţă — coloanele Bertin — care fragmentează medulara în piramide bine delimitate, brăzdate de striaţiuni paralele radiale şi dispuse cu baza către exterior (piramidele lui Malpighi). Vîrful acestor piramide de culoare mai palidă poartă numele de papile renale şi se deschid în calicele mici. Medulara, la rîndul său, pătrunde şi ea în corticală; din baza piramidelor lui Malpighi înaintează în corticală mici porţiuni de medulară de formă piramidală, avînd vîrful orientat în exterior, brăzdate de striuri paralele, convergînd în afară, constituind piramidele Ferrein. Piramidele medulare şi corticala înconjurătoare au o vascularizaţie proprie şi formează o unitate funcţională denumită lob renal. Piramidele Ferrein împreună cu corticala înconjurătoare constituie un lob renal. Rinichiul uman are 4—6 lobi, fiecare lob fiind alcătuit din circa 1 000 lobuli.

Aşa cum s-a mai menţionat, rinichiul la copil este supus unui proces de transformare, remaniere şi dezvoltare în cadrul creşterii, proces care afectează şi parenchimul renal. Creşterea parenchimului renal se realizează, aşa cum rezultă din tabelul I, pe seama corticalei.

TABELUL I

Volumul corticalei şi medularei renale la nou-născuţi şi adulţi

Grupa de vîrstă	*Volumul corticalei (ml)*	*Volumul medularei (ml)*	*Raportul* $\frac{\text{volumul corticalei}}{\text{volumul medularei}}$
Nou-născuţi	2,9—4,5	1,9—2,3	1,5—1,8
Adulţi	48,5	20,7	2,3

(După Parade, 1926)

CĂILE EXCRETORII RENALE

Căile excretorii renale asigură colectarea, scurgerea şi evacuarea urinii formate.

Se disting:

— *Partea intrarenală* compusă din: calicele mici (în număr de 8—15 pentru fiecare rinichi), care după un scurt traiect se unesc în calicele mari (2—5 pentru fiecare rinichi) ce se vor deschide la rîndul lor în bazinet. Marile variaţii individuale ale căilor urinare intrarenale nu permit a se face o sistematizare a lor.

— *Partea extrarenală*, în alcătuirea căreia intră: ureterele, vezica urinară şi uretra.

Ureterele. Au la naștere o lungime de 5—7 cm și un traiect sinuos. La 2 ani lungimea lor se dublează, iar la adult ating 27—30 cm, așa cum rezultă din tabelul II. La copil, calibrul ureterelor este cu puțin inferior celui de la adulți, dar structural este mai sărac în fibre musculare și elastice.

TABELUL II

Dimensiunile ureterului, uretrei și capacitatea vezicală

Grupa de vîrstă	*Lungimea ureterului (cm)*		*Capacitatea vezicală (ml)*		*Lungimea uretrei (cm)*	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Nou-născut	6—7	6—7	80	80	6,0	2,2
1 an	9—10	9—10	100	100	6,7	2,3
2 ani	12—14	12—14	140	140	7,6	2,3
3 ani	12,5—14	12,5—14	160	160	8,1	2,4
Adulți	27—30	27—30	200—400	200—400	15—17	3 ,0—3,8

Vezica urinară. Goală, este sferică la copilul mare, și piriformă sau puriformă la nou-născut. La vîrsta de 6 luni, vîrful vezicii se găsește la jumătatea distanței dintre ombilic și simfiza pubiană. Treptat vezica urinară coboară, devenind un organ pelvin după vîrsta de 1 an. Capacitatea vezicii urinare crește odată cu vîrsta (tabelul III) fiind însă în funcție și de presiunea de distensie la care este supusă.

TABELUL III

Valorile cistometrice. Variații cu vîrsta.
Corelații între capacitatea și presiunea vezicală

Vîrsta (ani)	*Capacitatea vezicală (ml)*	*Presiunea vezicală (cm apă)*
7	280	Mx. 23
9	270	Mx. 22
10	210	14
	270	25
	300	Mx. 32
12 1/2	300	18 1/2
	330	Mx. 22
14 1/2	300	18 1/2
	330	Mx. 22
Adulți	300	20
	400	29
	500	Mx. 35

(După Brock și Mehl, 1947)

Uretra măsoară la naștere, 6 cm la băieți și 2,2 cm la fetițe (tabelul II), ca la adult să ajungă la 15—17 cm la bărbați și 3—3,8 cm la femei.

2. HISTOLOGIA RINICHIULUI

Cunoaşterea histologiei renale constituie una din cerinţele de bază în diferenţierea principalelor aspecte de patologie renală, dînd posibilitatea surprinderii nefropatiilor în diferite stadii de alterare morfologică şi funcţională.

Primele cunoştinţe privind structura histologică renală provin în urma prelucrării şi studiului materialului recoltat necropsic. Din această cauză, aspectele anatomopatologice înregistrate se referă la stadiile terminale ale nefropatiilor. Efectuarea pe scară largă a puncţiei bioptice renale a permis surprinderea unor aspecte legate de stadiile iniţiale ale nefropatiilor.

Studiul cupelor histologice obţinute din piesele de necropsie sau în urma puncţiei bioptice renale a fost făcut la microscopul optic şi la cel electronic, ultimul aducînd o serie de precizări importante, precum şi unele date noi asupra genezei diferitelor tulburări renale.

Precizarea şi interpretarea leziunilor histopatologice renale reclamă o bună cunoaştere a aspectului normal a unităţii morfofuncţionale renale (*nefronul*). Se apreciază că numărul nefronilor din ambii rinichi este aproximativ de 2—2,5 milioane.

Nefronul reprezintă unitatea morfofuncţională a rinichiului. Nefronul este compus din corpusculul renal (corpusculul lui Malpighi) şi tubul urinifer. Dispoziţia diferitelor segmente ale nefronului în zonele macroscopice ale rinichiului este următoarea: corpusculul renal, porţiunile contorte ale segmentului proximal şi distal în corticală, restul segmentelor tubului urinifer şi ductele colectoare în medulară *(fig. 1)*.

CORPUSCULUL RENAL (GLOMERULUL)

Corpusculul renal este format din:

— foiţa parietală a capsulei Bowman, cu membrana sa bazală;

— foiţa viscerală a epiteliului Bowman, cu membrana sa bazală;

— o reţea de capilare tapisate de celule endoteliale;

— o zonă centrală, axială, intercapilară, care cuprinde celulele mezangiale cu matricea mezangială.

Referitor la utilizarea termenului de „glomerul renal“ există mai multe sensuri în literatură. Termenul de glomerul este utilizat pentru a desemna:

— corpusculul renal în totalitate, în forma descrisă mai sus (este părerea de cea mai largă circulaţie şi cea mai corectă);

— corpusculul renal exceptînd foiţa parietală a epiteliului Bowman;

— ghemul de capilare şi spaţiul mezangial fără stratul epitelial visceral şi parietal.

Corpusculul renal reprezintă porţiunea incipientă a nefronului are o formă sferică, respectiv rotundă pe secţiune, cu un diametru de 150—250 microni. Corpusculul renal prezintă doi poli: polul vascular, unde pătrunde arteriola aferentă şi părăseşte glomerulul arteriola eferentă şi polul urinar, locul de origine a tubului contort proximal *(fig. 2)*. Arteriola aferentă se divide într-o reţea de capilare care converg în arteriola eferentă. Ghemul de capilare se divide în 4 sau 5 lobi, fiecare conţinînd la periferie 2—4 capilare şi o zonă centrală mezangială, axială sau intercapilară *(fig. 3)*.

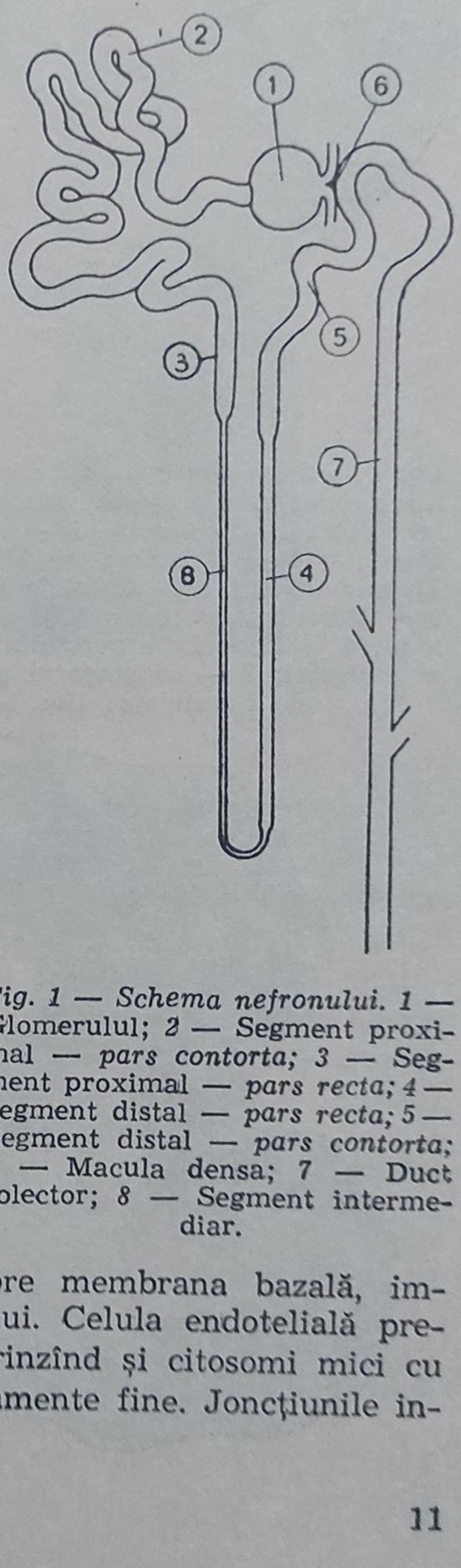


Fig. 1 — Schema nefronului. 1 — Glomerulul; *2* — Segment proximal — *pars contorta; 3* — Segment proximal — *pars recta; 4* — Segment distal — *pars recta; 5* — Segment distal — *pars contorta; 6* — Macula densa; *7* — Duct colector; *8* — Segment intermediar.

Capilarele glomerulare au peretele alcătuit din celule endoteliale şi membrana bazală. Celulele endoteliale ce căptuşesc capilarul glomerular au un nucleu mare, ovalar, sărac în cromatină, situat lîngă regiunea mezangială. Nucleul proemină în lumenul capilar. Citoplasma celulei endoteliale este dispusă în jurul circumferinţei capilare într-o bandă de grosimi variabile, fiind penetrată de mici fenestrări circulare, denumite pori. Prezenţa de diafragme la nivelul acestor pori este un subiect încă controversat. Citoplasma celulelor endoteliale, în unele condiţii patologice, poate prezenta prelungiri citoplasmatice sau citofalduri legate de transportul de material din lumenul capilar spre membrana bazală, implicînd proprietăţile fagocitare ale endoteliului. Celula endotelială prezintă organitele citoplasmatice obişnuite cuprinzînd şi citosomi mici cu material optic dens, corpi multiveziculari, filamente fine. Joncţiunile intercelulare sînt strînse.

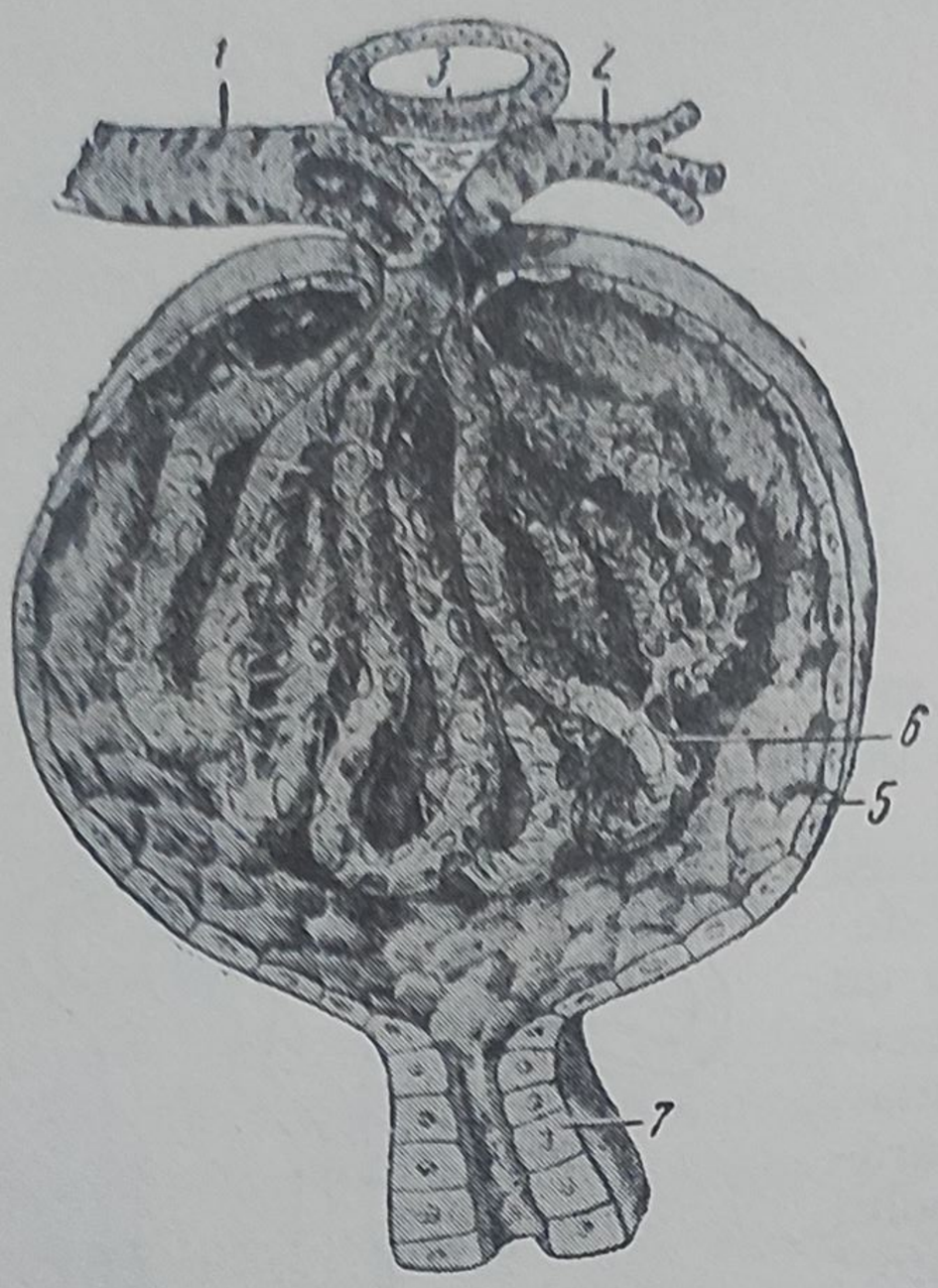


Fig. 2 — Structura generală a corpusculului renal și aparatului juxtaglomerular (după I. Diculescu). *1* — Arteriola aferentă; *2* — Arteriola eferentă; *3* — *Macula densa; 4* — Celulele lacisului; *5* — Peretele parietal al capsulei Bowman; *6* — Podocitele peretelui visceral al capsulei; *7* — Segmentul proximal al tubului urinifer.

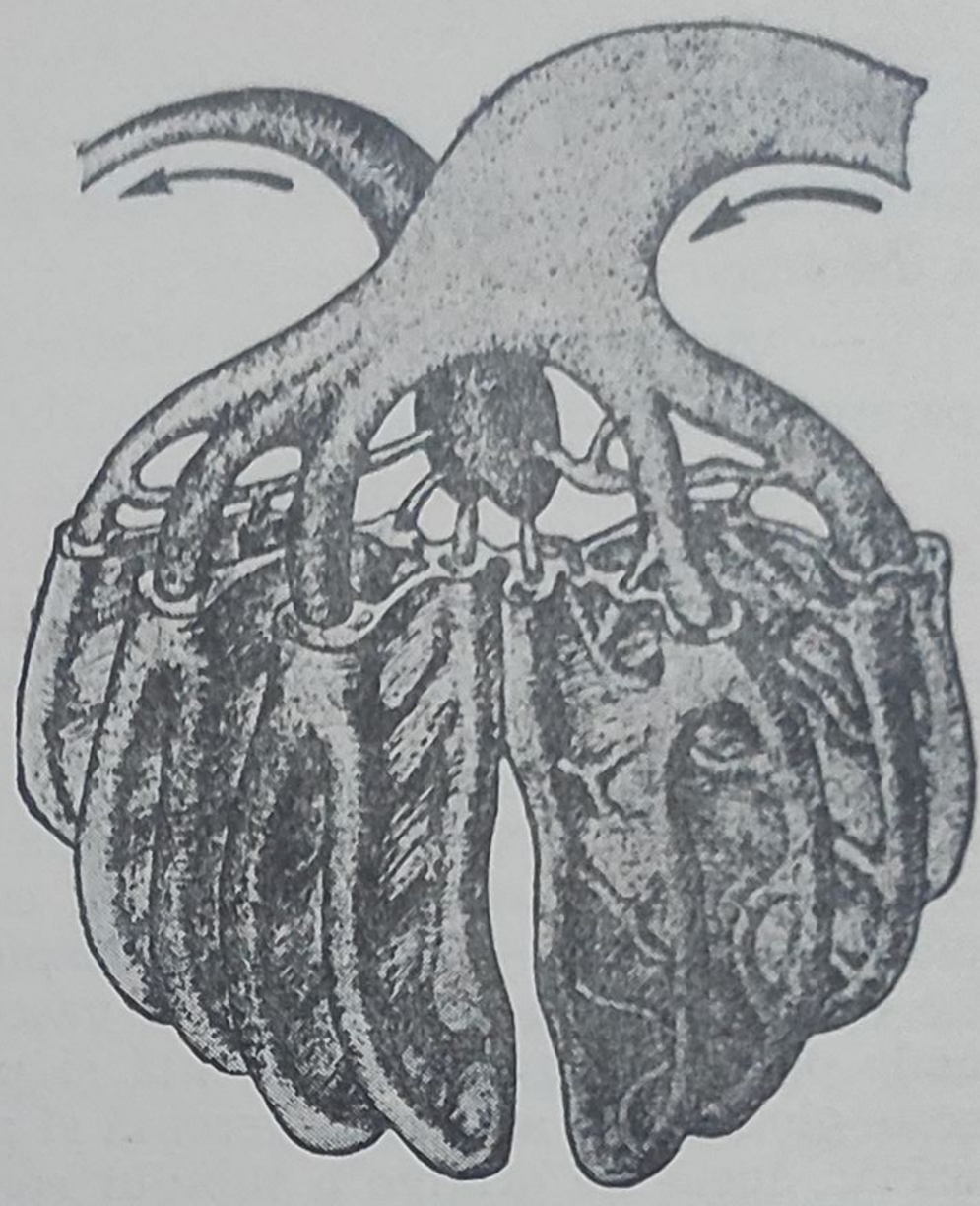


Fig. 3 — Structura ghemului vascular (după I. Diculescu). Se remarcă arteriola aferentă, ramificațiile de ordinul I ale arteriolei aferente, capilarele dispuse în lobuli și arteriola eferentă.

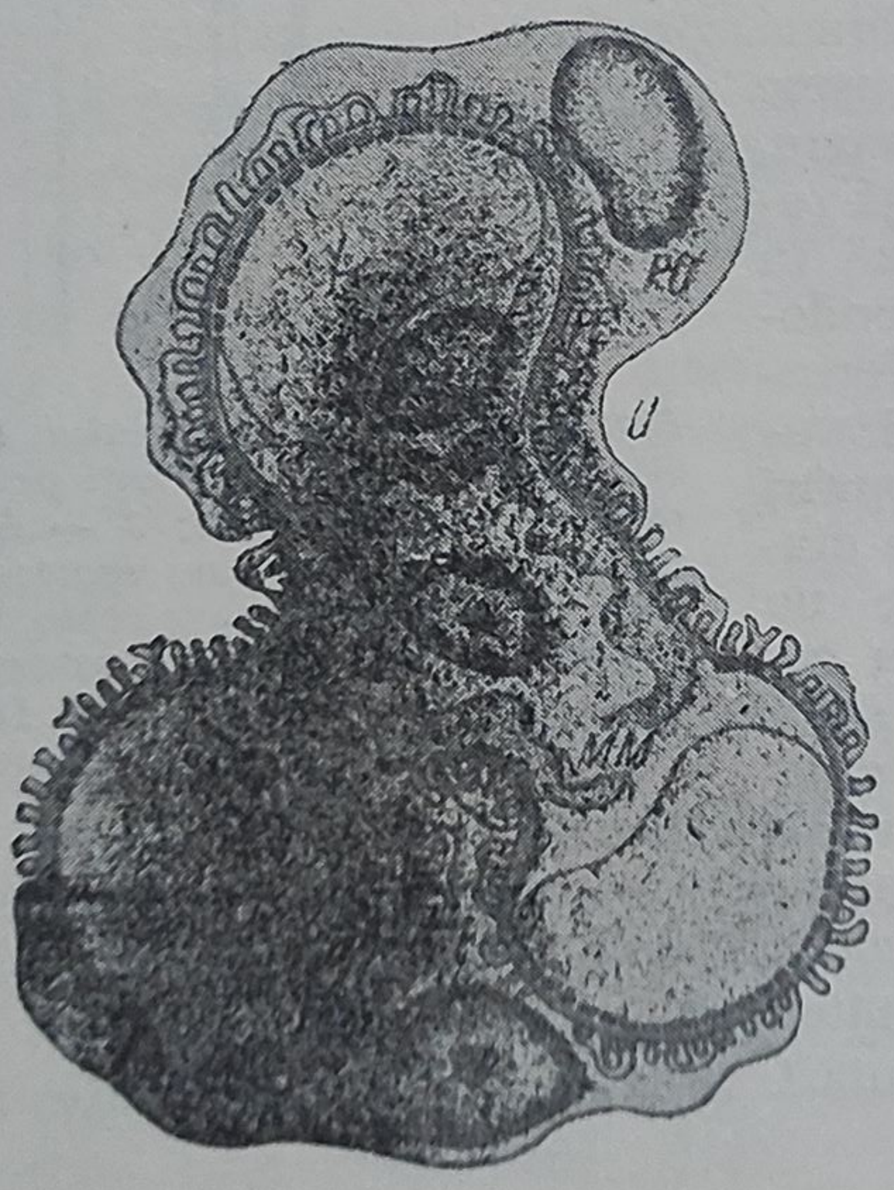


Fig. 4 — Schema unui lob glomerular cuprinzînd secțiune transversală prin 3 capilare și un spațiu mezangial (după J. Bariéty).
E — celulă endotelială; *L* — lumen capilar; *MB* — membrană bazală capilară; *M* — celulă mezangială; *MM* — matricea mezangială; *PO* — podocit; *PE* — pedicele podocitare.

Capilarul glomerular este înconjurat de o membrană bazală care se răsfrînge în jurul tijei centrale, continuîndu-se cu formaţiunea similară a capilarului adiacent, delimitînd astfel zona mezangială *(fig. 4)*.

Membrana bazală capilară este de natură muco-polizaharidică, fiind pozitivă la PAS şi albastru alcian; se impregnează cu săruri de argint prin metoda Wilder sau argint metenamin *(fig. 5)*.

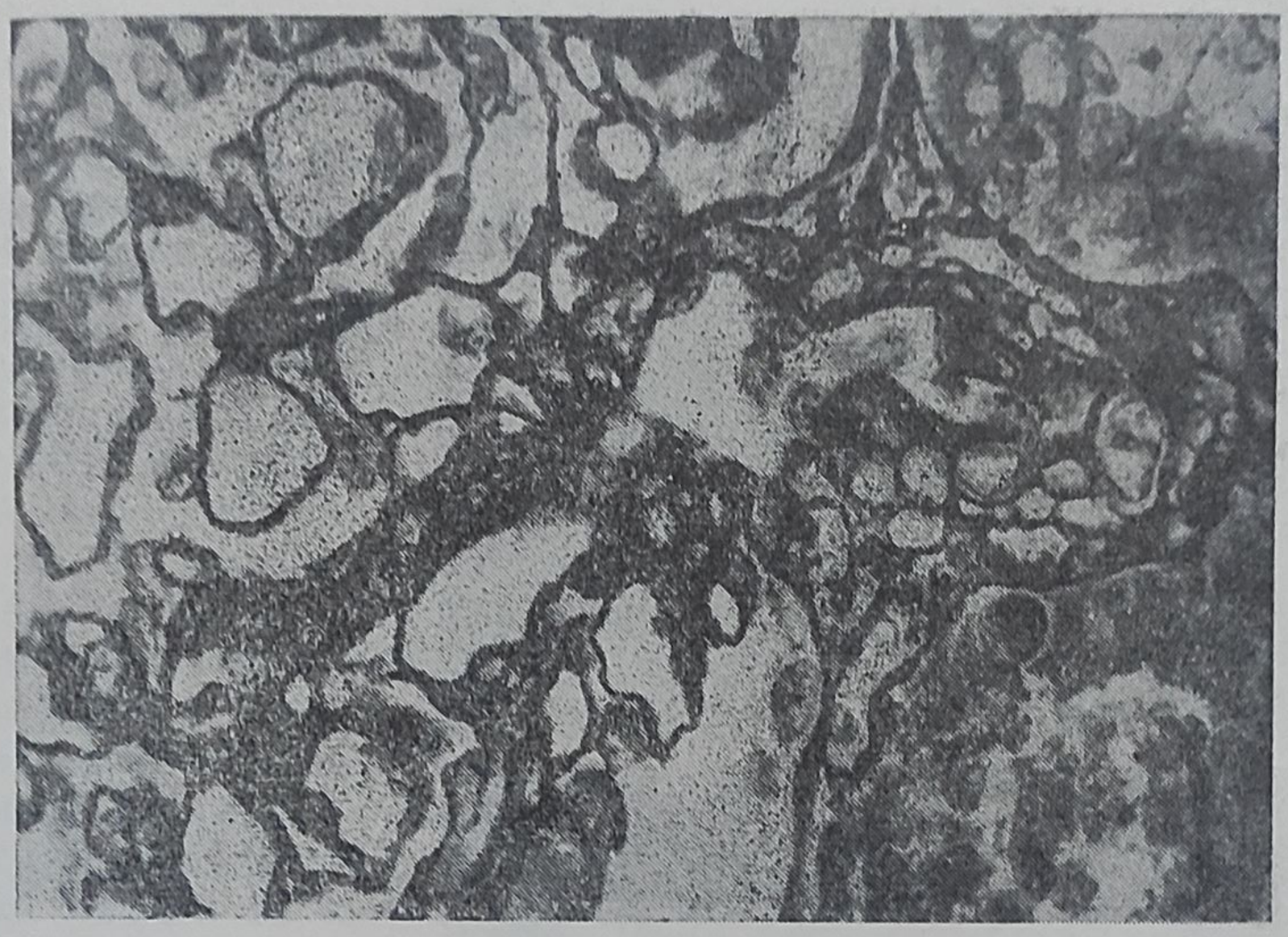


Fig. 5 — Glomerul normal — impregnaţie Wilder×1 100 (după J. Hamburger). De notat dispoziţia spaţiilor intercapilare şi raportele lor cu lumenul capilar.

Rhodin a fost primul care în 1955 descrie în ultrastructura membranei bazale capilare trei zone: *lamina rara externa, lamina densa* şi *lamina rara interna*. Ulterior s-a dovedit că membrana bazală a capilarului glomerular la omul adult are un aspect omogen în toată grosimea sa. Tristratificarea descrisă de Rhodin la şobolan se vede doar la sugari şi copii mici (P. Galle) *(fig. 6)*.

Grosimea membranei bazale capilare variază, în funcţie de vîrstă, avînd la sugari şi copii mici dimensiuni de 1 100—1 500 Å, iar la adulţi atingînd valori de 2 700—3 500 Å. Membrana bazală capilară este situată deci între stratul citoplasmatic discontinuu *(membrana festrata)* al celulei endoteliale şi stratul discontinuu al pedicelelor podocitare.

Membrana bazală capilară se continuă la nivelul porţiunii mezangiale a capilarului cu matricea mezangială. Matricea mezangială are un aspect electron-optic identic cu membrana bazală, dar este mult mai abundent. Continuitatea dintre membrana bazală capilară şi matricea mezangială este evidentă pe preparatele cu impregnare argentică.

La nivelul hilului glomerular matricea mezangială se continuă cu materialul dintre celulele pernuţei polare care, la rîndul lor, se continuă cu membrana bazală a *maculei densa*.

Zona mezangială (spațiul axial, intercapilar) este formată din celulele mezangiale înglobate în matricea mezangială. În condiții normale, la om, zona mezangială cuprinde o singură celulă mezangială. Nucleii acestor celule sînt mai mici și au o tinctorialitate mai intensă comparativ

Fig. 6 — Peretele unui capilar glomerular normal — ×26 500 (după J. Hamburger). Se remarcă celula endotelială traversată de pori (lamina fenestrata) membrana bazală omogenă și podocitele.

Fig. 7 — Spațiul mezangial — ×12 900 (după J. Hamburger). Se remarcă celula mezangială cu prelungiri și matricea mezangială.

cu cei ai celulelor endoteliale. Celulele mezangiale au o formă neregulată, cu numeroase prelungiri citoplasmatice, ce pleacă din toate părțile corpului celular (fig. 7). Citoplasma lor posedă densificări focale mai

evidente lîngă membrana plasmatică, densificări ce sînt asemănătoare cu cele care se văd la nivelul fibrelor musculare netede şi sînt mai numeroase şi mai pregnante înspre lumenul capilarelor glomerulare. Celula mezangială conţine numeroase mitocondrii, reticul endoplasmatic nu prea dezvoltat, aparat Golgi bogat, mulţi citosomi şi pigment lipofuscinic.

În zonele adiacente lumenului capilar celula mezangială are prelungiri care pătrund prin matricea mezangială la celula endotelială, sau chiar în lumenul capilar prin lacunele celulei endoteliale. În aceste cazuri nu se interpune un strat de matrice mezangială (membrana bazală) între celula mezangială şi celula endotelială. Această observaţie are o deosebită importanţă în condiţii patologice cînd se pune problema „drenării" unor particule prea mari, ce nu pot traversa membrana bazală, particulele avînd posibilitatea de a trece prin celula mezangială.

Capsula Bowman înveleşte ghemul vascular fiind formată din celule epiteliale. Ea are în alcătuire două foiţe: cea parietală — externă — şi cea viscerală — internă — iar între ele se delimitează un spaţiu numit cavitatea corpusculului (spaţiu subcapsular, spaţiul de filtrare). La nivelul polului vascular foiţa externă se răsfrînge şi formează, în continuare, foiţa internă, care are un contact strîns cu ansele capilare.

Foiţa externă sau parietală este formată dintr-o membrană bogată, pe care se găsesc situate, înspre cavitatea capsulei Bowman, un rînd de celule epiteliale cubice, turtite.

Foiţa internă sau viscerală este alcătuită dintr-o membrană bazală şi un rînd de celule epiteliale cu formă şi funcţie particulară, denumite podocite. Podocitele sînt celule mari şi au o formă foarte complexă.

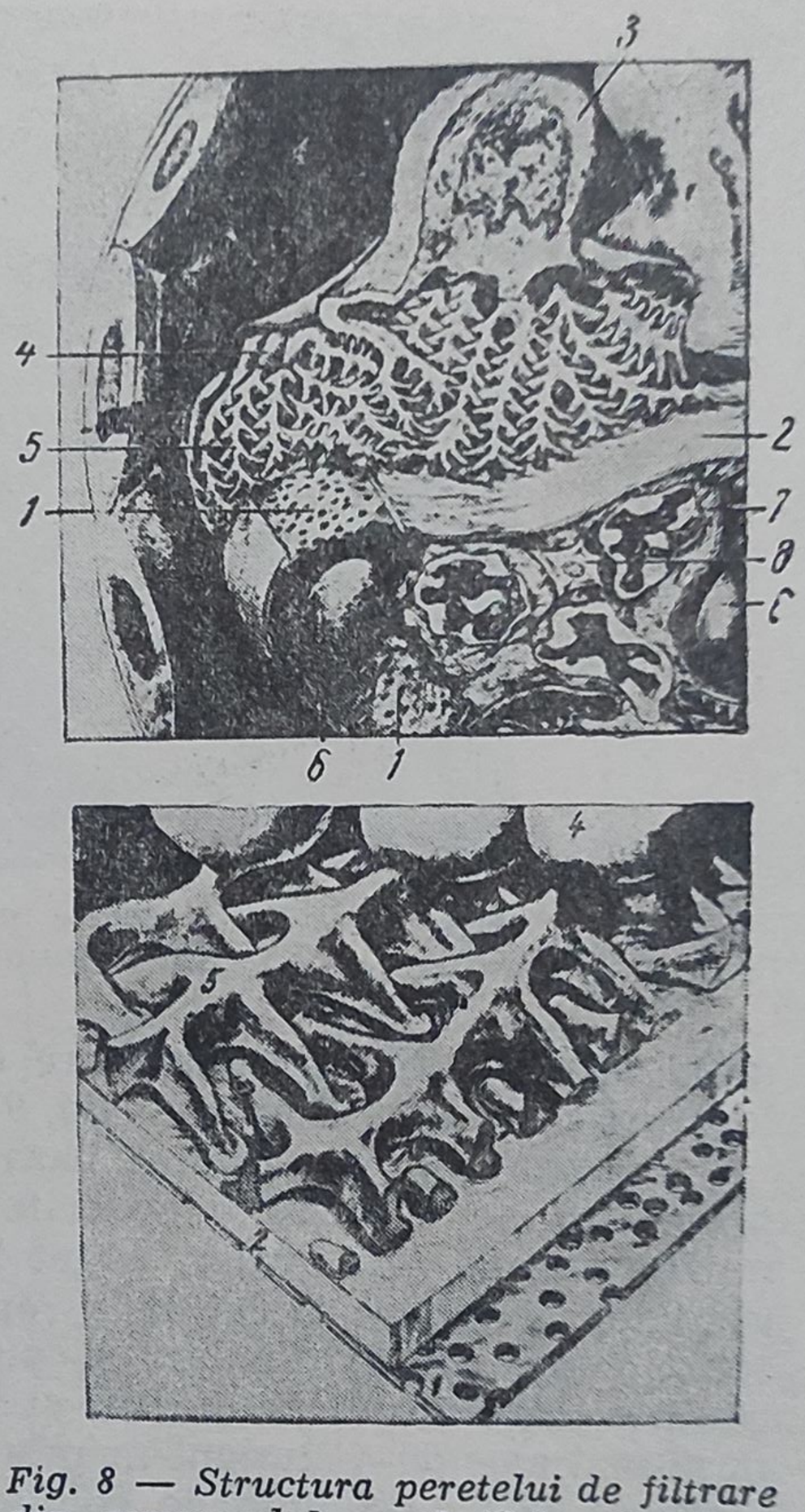


Fig. 8 — Structura peretelui de filtrare din corpusculul renal (Schemă). *1 — Lamina fenestrata; 2 — Lamina densa;* 3 — Corp podocitar; 4 — Prelungirile pediculare (ordinul I); 5 — Prelungiri lameliforme (ordinul 2); 6 — Hematie; 7 — Celulă endotelială; 8 — Celulă mezangială.

Corpul celular al podocitelor se dispune la o oarecare distanţă de membrana bazală şi emite spre suprafaţa acesteia un sistem complex de prelungiri *(fig. 8)*. În acest fel, între corpul celular şi membrana bazală se realizează un spaţiu denumit spaţiu subpodocitar. Acest spaţiu este

traversat de prelungirile celulei podocitare. De pe suprafața podocitului pornesc prelungiri (picioruşe) de prim ordin, care prin ramificare dau naştere la prelungiri secundare şi terţiare (pedicele). Pedicelele se fixează pe suprafaţa laminei rare externa de o manieră discontinuă, for-

Fig. 9 — Două celule podocitare cu pedicelele lor — ×9 250 (după J. Hamburger).

mînd mici spaţii interpodocitare de aproximativ 100 Å. Spaţiile sînt în legătură cu spaţiul Bowman *(fig. 9)*.

Pe suprafaţa membranei bazale a unui capilar se pot insera pedicele provenind de la diferite podocite. Corpul celulei podocitare conţine un nucleu rotund sau ovalar, bogat în cromatină, un reticul endoplasmatic granular şi aparat Golgi bine reprezentat, numeroase mitocondrii, citosomi, corpi multiveziculari şi pigment lipofuscinic. De asemenea, mai conţine microtubuli abundenţi şi fascicule de filamente optic dense, dispuse mai ales de-a lungul membranei celulare, aceste elemente se găsesc frecvent şi în prelungirile celulare de prim ordin. Fasciculele de filamente sînt asemănătoare cu miofilamentele din muşchiul neted.

Corelaţii între structura şi funcţia glomerulului. Funcţia corpusculului renal este producerea filtratului glomerular. În legătură cu acest proces se ridică încă unele probleme cum ar fi: modalitatea de traversare a soluţiilor din spaţiul plasmatic în spaţiul urinar, modul de formare a materialului de membrane bazale, funcţiile specifice ale celulelor individualizate la nivelul corpusculului renal.

Peretele capilarului glomerular, după cum s-a văzut, este format din: stratul citoplasmatic endotelial *(lamina fenestrata)*, membrana bazală mucopolizaharidică şi stratul extern epitelial format din pedicelele podocitare. Din aceste trei straturi juxtapuse, două au în componenţa lor constituenţi celulari, deci ar fi dificil să se vorbească de o filtrare pasivă.

S-a demonstrat, experimental, că atît stratul celulelor epiteliale cît și membrana bazală capilară sînt permeabile pentru micromolecule, precum și o serie de macromolecule ca peroxidaza, hemoglobina și chiar feritina. Rolul jucat de podocit și pedicelele sale în formarea ultrafiltratului nu este încă suficient precizat. Diureza provocată experimental, prin încărcarea apoasă, a demonstrat modificări ultrastructurale la nivelul podocitului, de tipul dezvoltării importante a aparatului Golgi și a veziculelor de micropinocitoză. Aceste modificări subliniază, pe de o parte, rolul jucat de aceste organite în trecerea apei și micromoleculele lor iar, pe de altă parte, aduce argumente în favoarea pasajului transcelular al filtratului.

În cursul unor condiții patologice de tipul sindromului nefrotic se remarcă dispariția fantelor dintre pedicele, încît celulele epiteliale acoperă membrana bazală într-un strat continuu. În aceste condiții apa, ionii, micromoleculele și macromoleculele traversează obligatoriu podocitul. Celula epitelială joacă, în aceste condiții, obligatoriu, un rol activ.

Proteinuria, frecvent întîlnită în cursul unor nefropatii, se însoțește de leziuni complexe ale podocitului. Modificarea cea mai evidentă este dispariția completă a pedicelelor podocitare, celula trimițînd spre membrana bazală capilară, o lamă fină citoplasmatică continuă care nu se intrică cu celulele vecine. Acest fenomen este denumit în literatura anglosaxonă cu termenul de „fuziune“ a pedicelelor *(fig. 10)*.

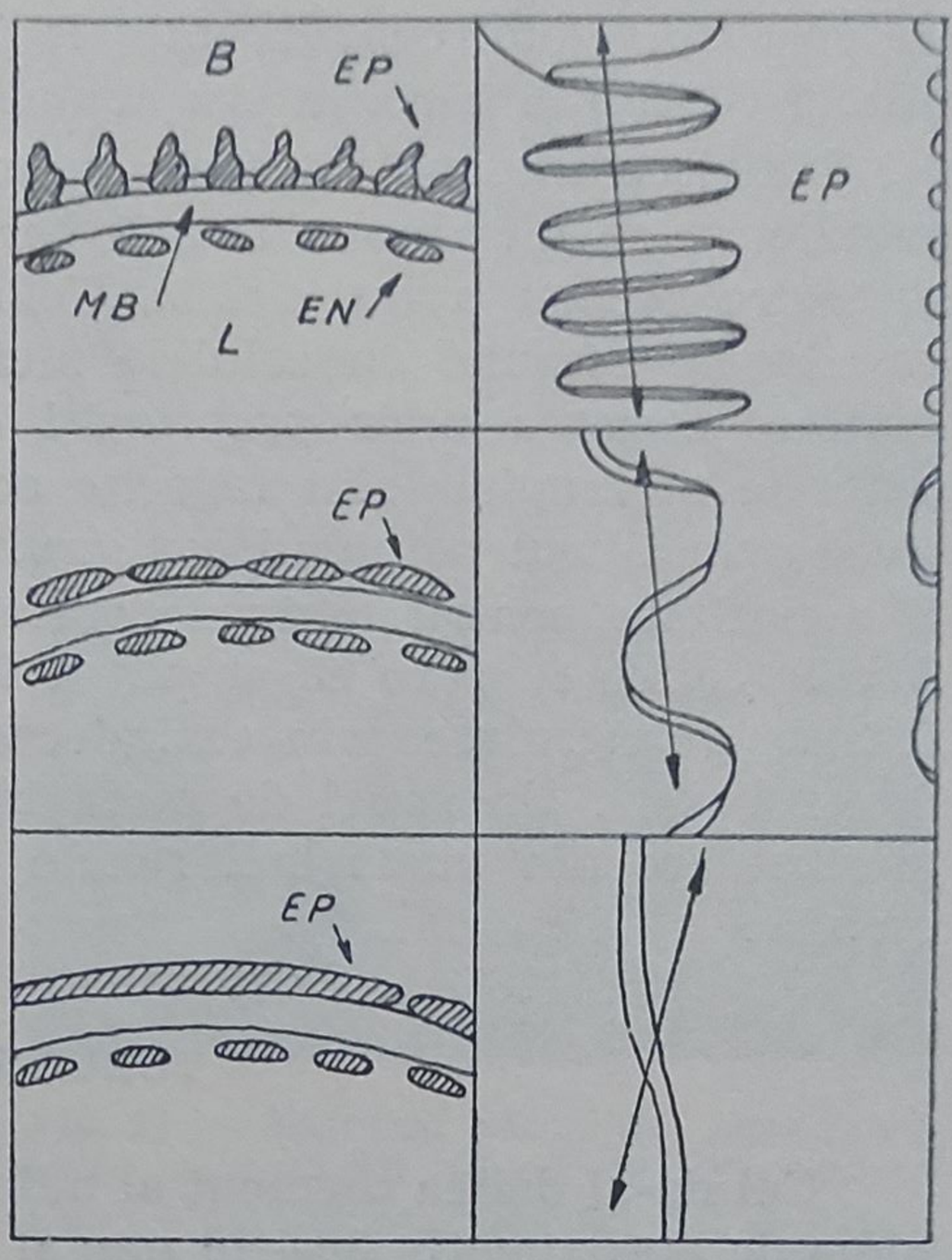


Fig. 10 — Schema modului de dispariție a pedicelelor podocitare în proteinuriile mari (după P. Galle). În stînga secțiunea este perpendiculară pe membrana bazală, în dreapta, paralel cu membrana bazală. Sus — celulă epitelială normală cu pedicelele podocitare intricate. Mijloc — stadiul intermediar în formarea leziunii. Se constată că pedicelele nu fuzionează ci doar se întind în lungul membranei bazale. Jos — leziunea constituită, nu mai există pedicele. *L* — lumen capilar *B* — spațiul Bowman; *MB* — membrana bazală; *EP* — celulă epitelială; *EN* — celulă endotelială.

La nivelul podocitului se remarcă proliferarea marcată a ergastoplasmei și prezența unor vacuole mari rotunde, cu un conținut floconos, avînd ultrastructura identică cu cea a proteinelor solubile din plasma sanguină. Aceste vacuole se deschid și își varsă conținutul în spațiul subcapsular. Modificările descrise ne demonstrează că trecerea proteinelor

730415

BIBLIOTECA JUDEȚEANĂ "GH. ASACHI" IAȘI

în spaţiul Bowman se face prin podocit. Rolul propriu-zis jucat de această celulă, nu este încă bine precizat. Unii dintre autori consideră modificările podocitului secundare unor tulburări primitive de filtrare la nivelul membranei bazale. Pentru alţii însă, podocitul este direct responsabil de prezenţa sau absenţa unei proteinurii. Utilizarea unor trasorielectron denşi, cum ar fi feritina, au demonstrat că aceste celule sînt capabile să joace rolul de „*monitor*“ (Forgurar), acceptînd sau refuzînd trecerea diferitelor constituente ale plasmei spre spaţiul Bowman. Această ultimă concepţie pare, la ora actuală, cea mai plauzibilă.

Matricea mezangială are o compoziţie chimică şi ultrastructură asemănătoare cu membrana bazală periferică. Ea joacă, probabil, un rol de susţinere pentru zona axială. Celula mezangială are unele caractere structurale comune cu celulele musculare netede şi deci se poate presupune prezenţa unor proprietăţi contractile la nivelul acestor celule. Celulele mezangiale sînt fagocite active şi materialele prea mari spre a trece prin filtrul peretelui capilarului glomerular în spaţiul Bowman pot fi depozitate pentru perioade variabile de timp în celulele mezangiale. Aceste celule se pare că ar putea funcţiona ca reductoare ale vitezei de filtrare glomerulare prin extinderea lor periferică şi sinteză de membrană bazală. Un astfel de mecanism poate sta la baza scăderii filtrării glomerulare din unele boli renale umane, cum ar fi glomerulonefritele cronice.

TUBUL URINIFER

Cel de-al doilea segment al nefronului — tubul urinifer — are o lungime de aproximativ 30—40 mm şi un diametru variabil după segmentul examinat.

După ultrastructura celulelor epiteliale componente ale tubului urinifer se disting mai multe segmente: *un segment proximal* (cu o porţiune contortă iniţială şi o porţiune terminală rectilinie), *un segment intermediar subţire* şi *un segment distal* (cu o porţiune iniţială rectilinie, partea maculată şi partea terminală contortă).

Partea rectilinie a segmentului proximal, segmentul intermediar şi partea rectilinie a segmentului distal sînt denumite în histologia clasică, ansa Henle.

1. **Segmentul tubular proximal** prezintă deci două componente, una în imediata vecinătate a corpusculului renal — partea contortă, întortocheată sau *pars convoluta* — ocupînd cea mai mare parte din lungimea acestui segment, atinge în medie 14 mm, un diametru de 40—60 μ şi este format dintr-un număr de 6—8 celule; a doua parte este porţiunea dreaptă — *pars recta*. Pentru cei aproximativ 2 milioane de nefroni existenţi în rinichiul uman, s-a calculat că tubii contorţi proximali însumează o lungime de 40 km şi o suprafaţă de schimb de 2 m².

Celulele tubului proximal, înalte, cilindrice, se sprijină pe o membrană bazală PAS-pozitivă, care este o continuare a membranei bazale a capsulei Bowman. Microscopia optică a evidenţiat pe versantul luminal al acestor celule un aspect de margine în perie care, la microscopul electronic s-au dovedit a fi filamente protoplasmatice, lungi de 1—1,5 μ acoperite de membrană celulară. Se creează astfel o suprafaţă de schimb de 40—50 m^2 pentru ambii rinichi. Marginea în perie a nefrocitelor de la nivelul tubului contort proximal este PAS-pozitivă *(fig. 11)*.

Ultrastructural, la baza microvililor apicali, plasmolema formează invaginaţii tubulare în hialoplasma apicală.

Hialoplasma din zona apicală are numeroase vacuole mari — vacuole apicale — care conţin deseori corpusculi electron denşi, asemănători citosomilor. Feţele laterale ale plasmolemei realizează complexe joncţionale cu celulele vecine de tipul: *zona occludens, zona adherens* şi *macula densa.*

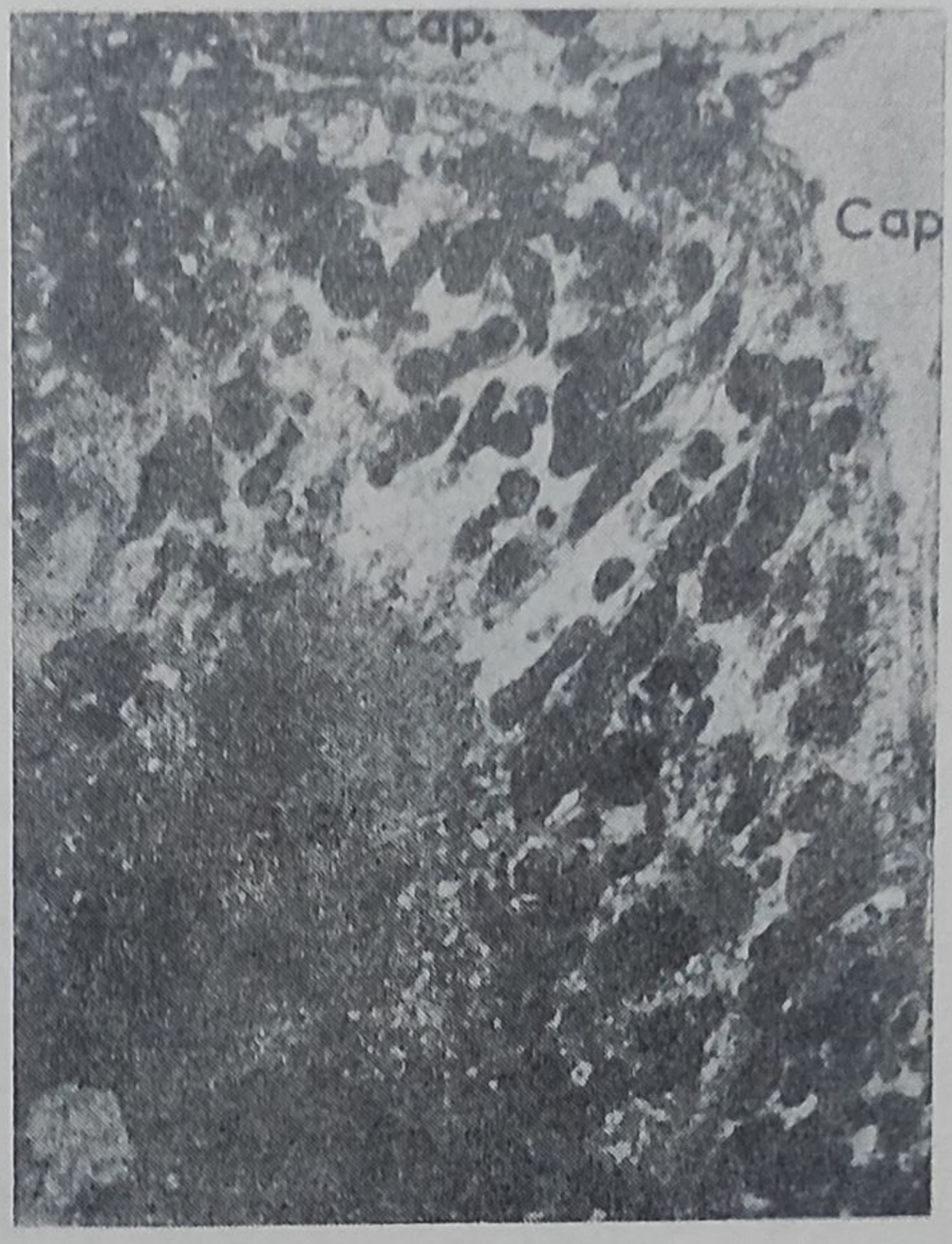


Fig. 11 — Segment proximal, pars contorta — ×6 000 (după P. Y. Hatt); *Cap* — capilar peritubular; *BB* — margine în perie; *M* — mitocondrie.

Plasmolema bazală trimite spre celulă o serie de invaginări care delimitează mici compartimente bazale conţinînd mitocondrii *(fig. 12)*.

Mitocondriile cu profile circulare şi ovalare au cristele orientate perpendicular pe axul lung, cu o densitate moderată şi numeroase granule intramitocondriale. Citoplasma conţine numeroase incluzii citoplasmatice. Reticulul endoplasmatic rugos este distribuit, mai ales în zonele laterale ale celulei, numeroşi ribozomi liberi spre polul apical şi un complex Golgi situat perinuclear. Nucleul este ovalar situat bazal.

Nefrocitele din *pars recta* au o formă cuboidală, cu marginea în perie PAS pozitivă bine dezvoltată. Ultrastructural *(fig. 13)* în aceste celule lipsesc interdigitaţiile apicale iar cele bazale sînt abia vizibile. Mitocondriile sînt mici, distribuite întîmplător în citoplasmă. Reticulul endoplasmatic rugos este abundent şi distribuit în toată citoplasma. Complexul Golgi este mai puţin dezvoltat. Nucleul este asemănător cu cel al nefrocitelor din *pars convoluta.*

2. **Segmentul intermediar sau segmentul subţire** este format dintr-o membrană bazală, căptuşită de un rînd de celule epiteliale turtite. Lun-

gimea acestui segment variază în funcţie de localizarea corpusculului renal în grosimea corticalei.

Plasmolema apicală prezintă microvili rari, scurţi şi inegali *(fig. 14)*. Plasmolemia bazală are invaginaţii scurte. Mitocondriile mici sînt dispuse întîmplător în celulă. Reticulul endoplasmatic neted şi rugos au o dispoziţie neregulată în toată citoplasma. Complexul Golgi se află situat mai frecvent în zona apicală a celulei.

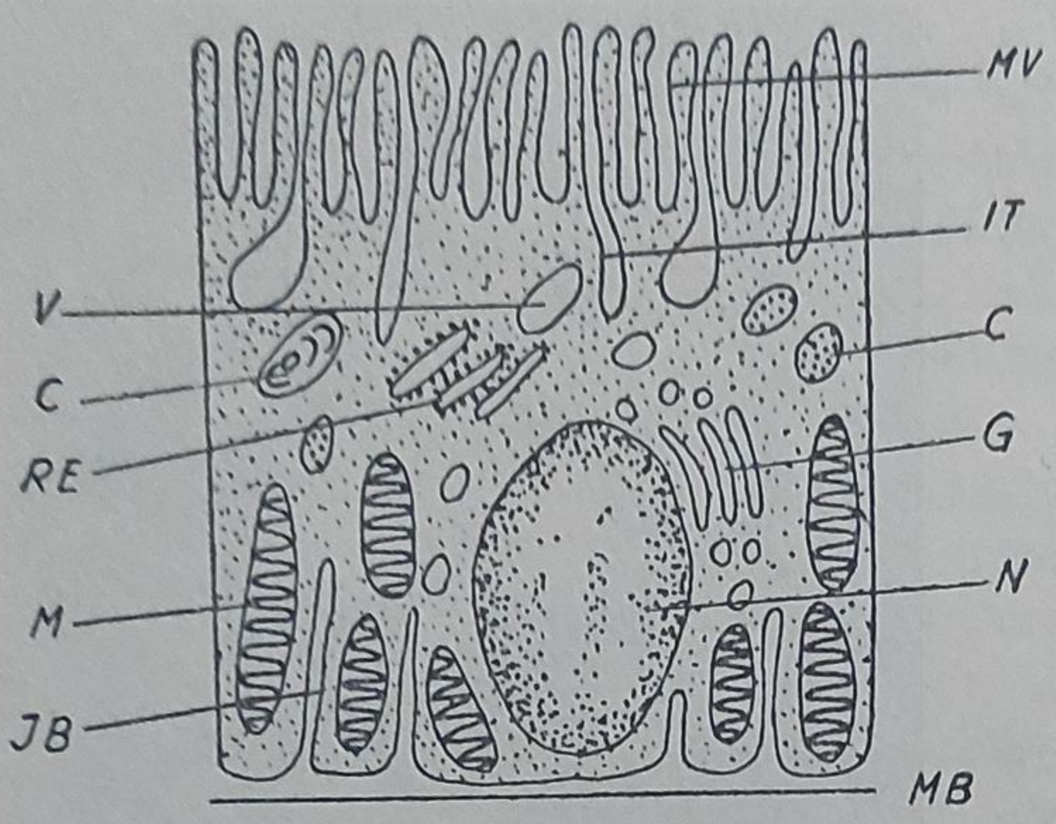


Fig. 12 — Nefrocit din segmentul proximal, pars contorta — Schema ultrastructurii. MV — microvili; *IT* — invaginaţii tubulare; *V* — vacuolă; *C* — citozom; *IB* — invaginaţii bazale; *MB* — membrană bazală; *M* — mitocondrie; *RF* — reticul endoplasmatic; *G* — complex Golgi; *N* — nucleu; *L* — lisosom.

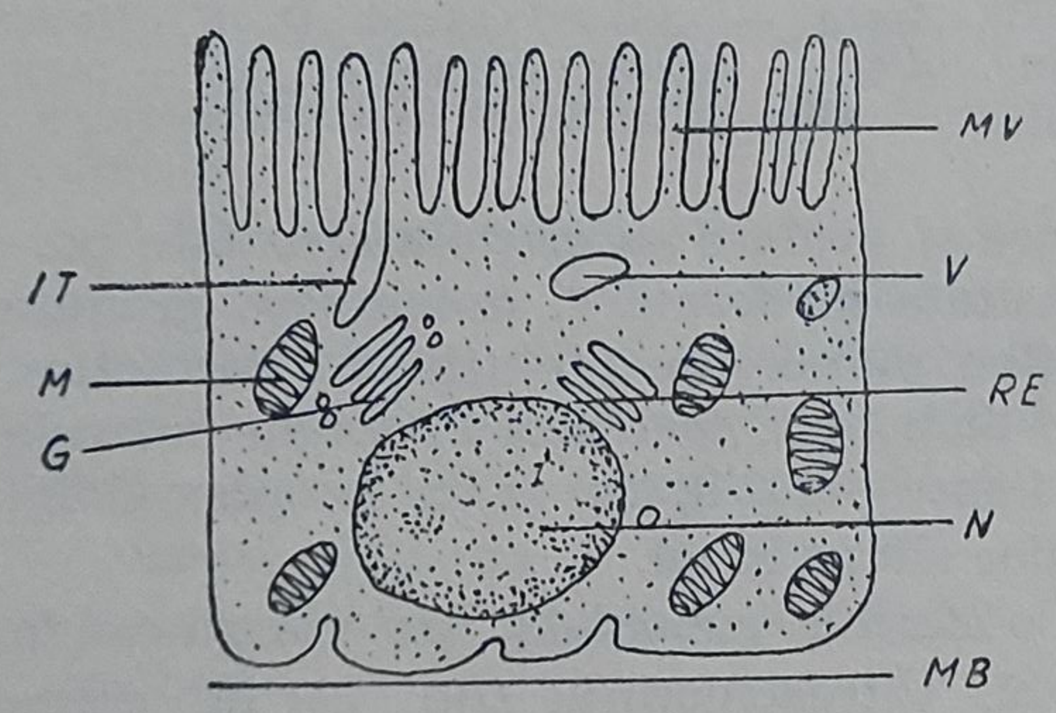


Fig. 13 — Celula epiteliului tubular din segmentul proximal, pars recta. Schema ultrastructurii.

3. **Segmentul distal** continuă ansa subţire şi se varsă în tubii colectori printr-un pasaj intercalar. Segmentul distal are o porţiune ascendentă dreaptă şi o porţiune întortocheată sau contortă. Porţiunea contortă începe cu o parte specializată — *macula densa* — cu topografie periglomerulară, un element component al aparatului juxtaglomerular.

Celulele epiteliului tubular din *pars recta* a segmentului distal sînt puţin înalte, proemină în lumen la nivelul nucleilor. Plasmolema apicală conţine microvili rari şi scurţi *(fig. 15)*.

Plasmolema bazală trimite numeroase invaginaţii intracitoplasmatice. Mitocondriile sînt numeroase, alungite şi orientate perpendicular spre membrana bazală. Numeroşi citosomi se află dispuşi la polul apical al celulei. Reticulul endoplasmatic şi complexul Golgi sînt dispuşi în toată celula.

Pentru celulele *maculei densa* vezi aparatul juxtaglomerular.

Porţiunea contortă a segmentului distal, dispusă în corticala renală, are celule asemănătoare porţiunii drepte a segmentului distal. Celulele tubului contort distal nu prezintă margine în perie. Plasmolema apicală *(fig. 16)* are microvili rari şi scurţi, iar plasmolema bazală prezintă nu-

meroase invaginații profunde. Aceste celule conțin un număr mare de mitocondrii, care nu au însă cristele orientate perpendicular pe axul lung al mitocondriei. Mitocondriile din zona apicală a celulei sînt mici și sferice. Nucleul are un aspect granular, situat la polul apical, proemină în lumenul tubului. Hialoplasma apicală conține citosomi, rare vezicule.

DUCTELE COLECTOARE

Ductele colectoare, tubul colector sau tubul Bellini nu fac parte de fapt din nefron. Această formațiune pornește din corticală, pătrunde în medulară în piramida Malpighi, se termină la vîrful acesteia, după ce se unesc mai mulți într-un canal comun ce se deschide în vîrful papilei urinifere. Lumenul tubilor colectori este larg, delimitat de 10—14 celule înalte, clare, cu organite puține la număr. Între acestea pot fi observate izolat și numai în prima parte a tubului colector unele celule întunecate.

1. **Celulele clare** se mai numesc și *celule principale*. Membrana plasmatică apicală conține foarte puțini microvili, iar cea bazală mici interdigitații. Polul apical conține numeroase vezicule. Mitocondriile sînt mici și mai rare decît în celulele precedente cu profile rotunde, ovalare. Reticulul endoplasmatic și complexul Golgi sînt slab reprezentați. În traiectul cortical al tubului, nucleul este dispus în mijlocul celulei, pe cînd în medulară el este dispus bazal.

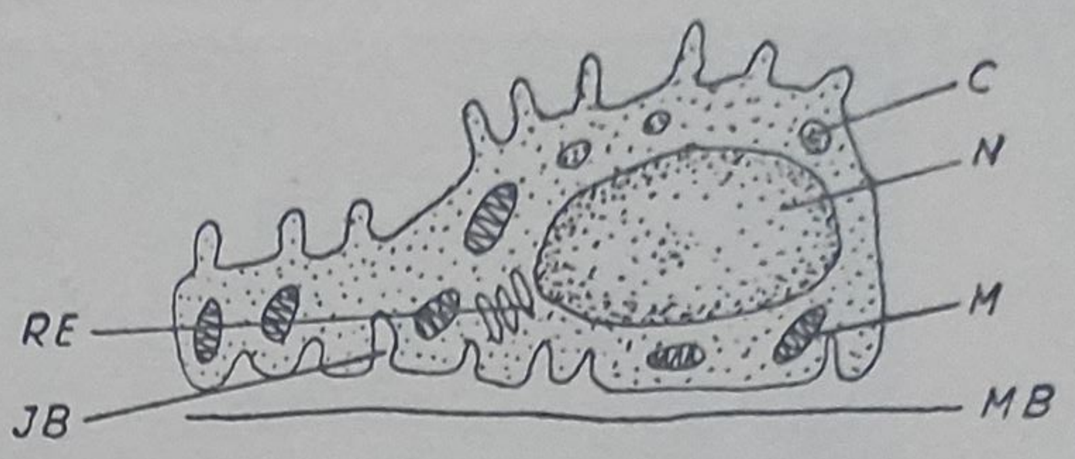


Fig. 14 — Celulă din segmentul intermediar al tubului urinar. Schema ultrastructurii.

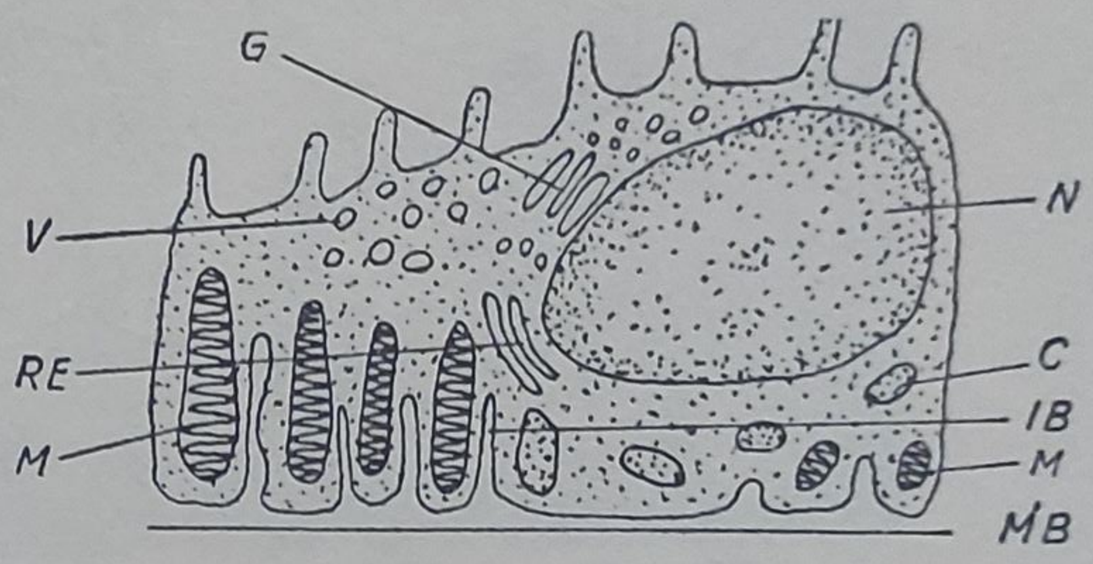


Fig. 15 — Celulă din segmentul distal, pars recta. Schema ultrastructurii.

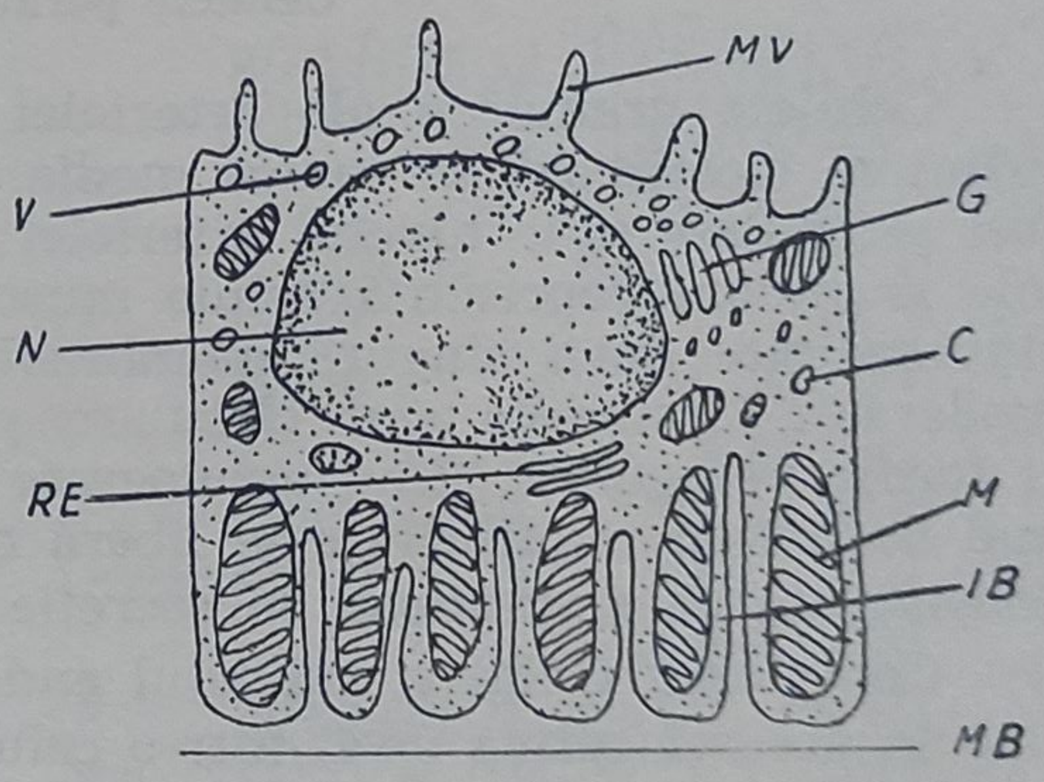


Fig. 16 — Celulă din segmentul distal — pars recta — schema ultrastructurii.

2. **Celulele întunecate** sau *intercalate* sînt mai numeroase în corticală și descresc în număr pînă la dispariția completă în medulara internă. Au o formă mai rotundă decît celulele clare și o hialoplasmă mai densă. Plasmolema apicală are microvili lungi, iar cea bazală interdigitații adînci conținînd numeroase mitocondrii alungite. Acest tip de celule conține un număr mare de ribozomi liberi și frecvenți lizozomi.

APARATUL JUXTAGLOMERULAR

Aparatul juxtaglomerular este localizat la nivelul hilului corpusculului renal, fiind format din 4 zone distincte: *porțiunea specializată a arteriolei aferente cu celulele granulare caracteristice, macula densa, celulele pernuței polare și arteriola eferentă (fig. 17).*

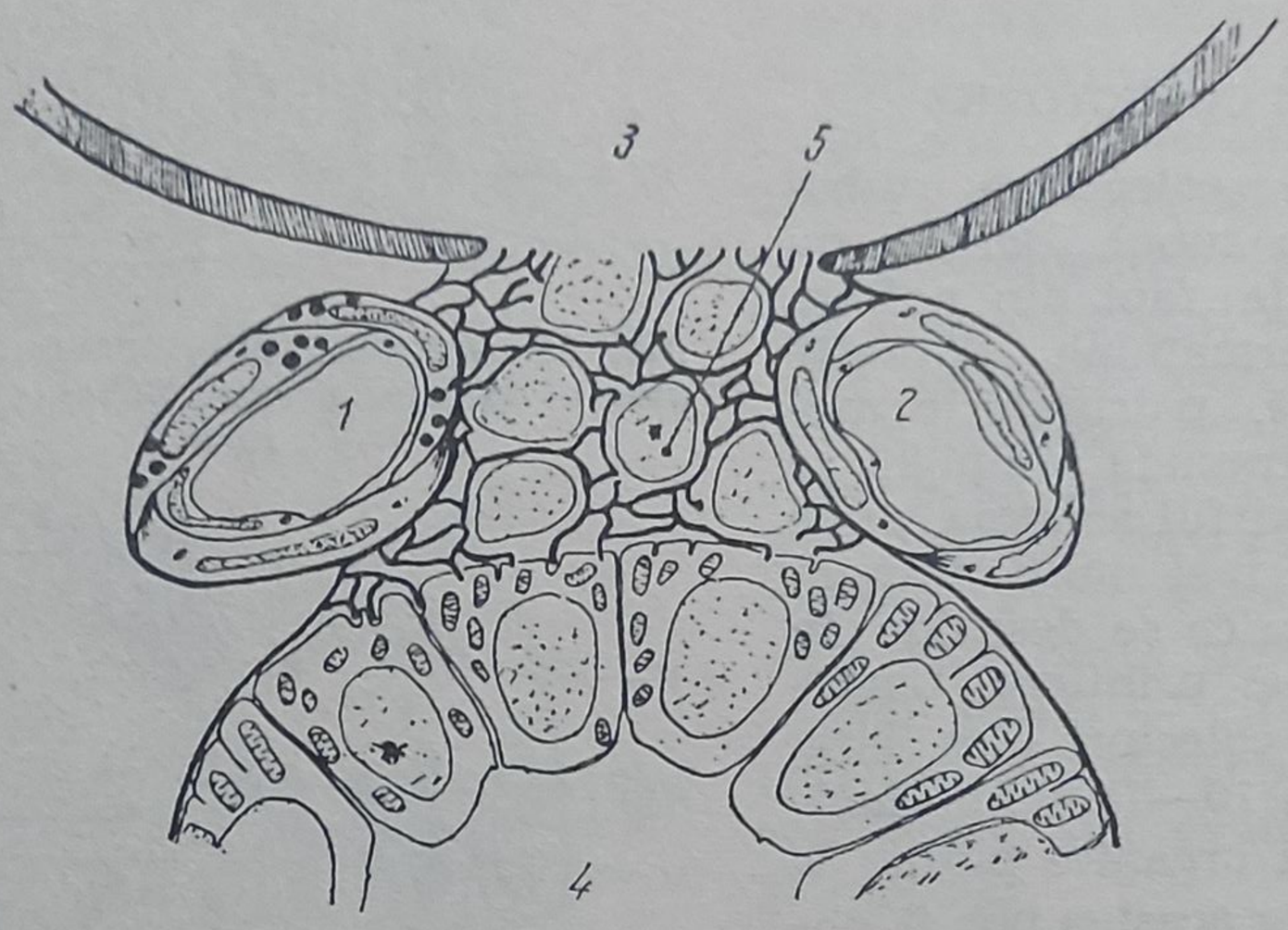


Fig. 17 — Schema aparatului juxtaglomerular (după J. Hamburger). *1* — Arteriolă aferentă; *2* — Arteriolă eferentă; *3* — Glomerul; *4* — Tub contort distal; *5* — Celulele pernuței polare.

Celulele granulare ale arteriolei aferente (mioepiteloide sau epiteloide) se localizează în tunica medie a arteriolei aferente, dar recent au fost semnalate și la nivelul arteriolei eferente și în pernițe polare. Celulele granulare reprezintă celule musculare netede modificate. Granulele sînt limitate de o singură membrană, apar omogene și cu o densitate moderată. Granulele sînt circulare pe secțiunile subțiri, dar pot avea și forme neregulate, fiind aglomerate în centrul celulei; periferia celulei mai bogată în miofibrile este liberă de granulații. Aceste granulații sînt considerate ca și produse de secreție ale celulei, conținînd renina.

Complexul Golgi și reticulul endoplasmatic sînt mai bine reprezentate în această celulă decît într-o celulă musculară netedă obișnuită. Mitocondriile sînt rare, iar în ectoplasmă se găsesc fasciculele de miofibrile. Celulele agranulare sînt în număr mai mic decît cele granulare, fiind localizate în arteriola aferentă și perniţele polare. Între cele două tipuri de celule există numeroase forme intermediare, probînd faptul că este vorba de un singur tip celular, care se află în diferite faze funcționale: celula musculară netedă, celula agranulară și celula granulară.

Perniţele polare sau lacisul reprezintă o aglomerare de celule granulare și agranulare, dispuse în triunghiul format de cele două artere

și *macula densa*. Aceste celule sînt asemănătoare mezangiului și mediei arteriolare cu care se continuă.

Macula densa reprezintă o zonă specializată din prima porțiune contortă a tubului din segmentul distal, situată în vecinătatea glomerulului.

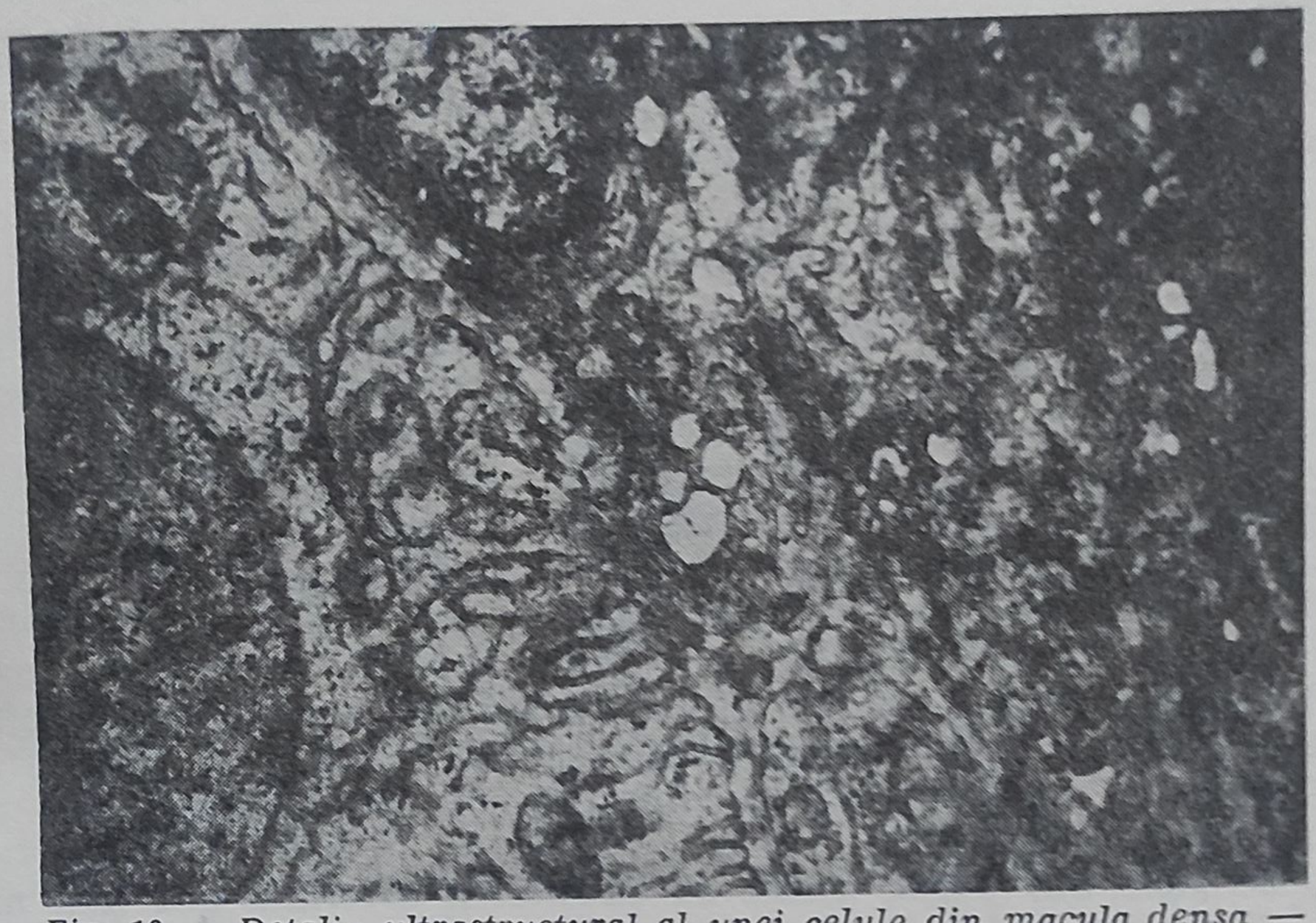


Fig. 18 — Detaliu ultrastructural al unei celule din macula densa — ×13 300 (după J. Hamburger).

Celulele epiteliului tubular din această zonă devin înalte, nucleii așezați bazal și complexul golgian subnuclear. Plasmolema *(fig. 18)* apicală prezintă microvili iar cea bazală invaginări adînci sub formă de falduri. Mitocondriile sînt mici și rare, dispuse în toată citoplasma, iar lizozomii bazali *(fig. 19)*.

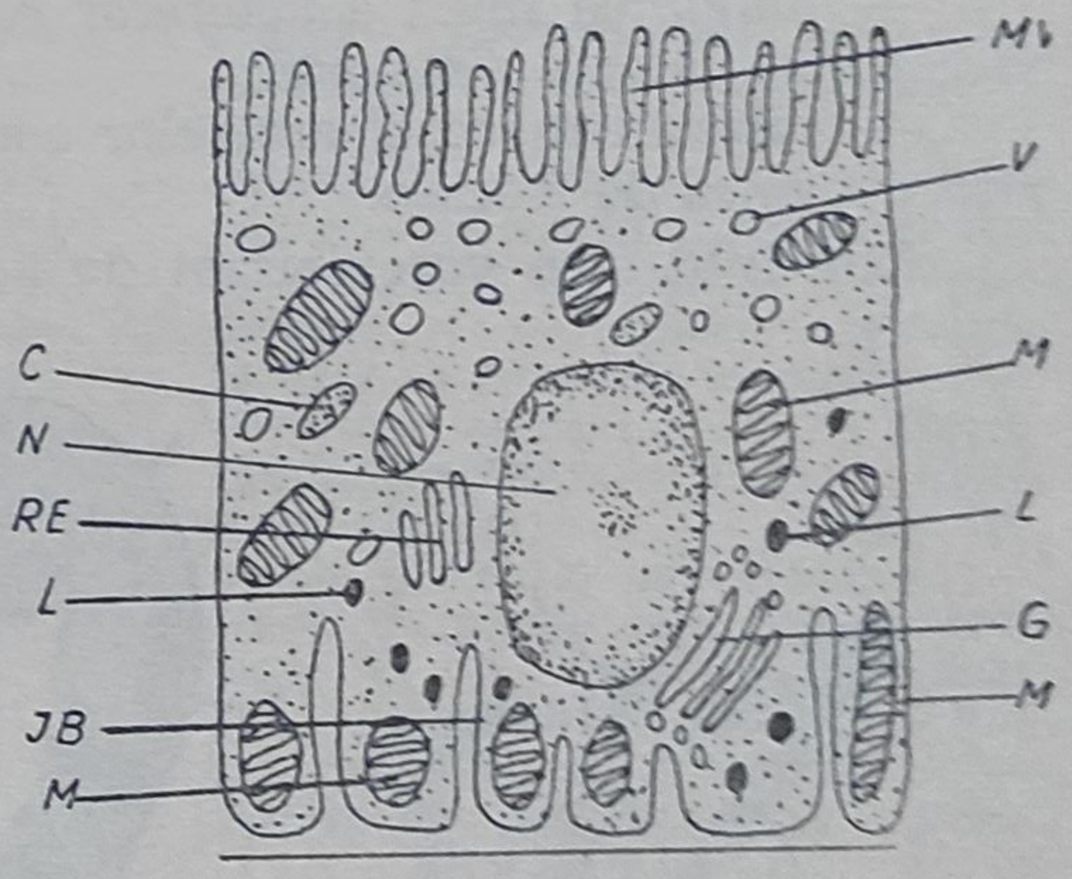


Fig. 19 — Celulă din macula densa — schema ultrastructurii.

INTERSTIȚIUL RENAL

Țesutul interstițial renal alcătuit din țesut conjunctiv are în componența sa elemente celulare (predominent fibroblaști, rare histiocite, plasmocite și mastocite) și fibrilare (fibre reticulare și de colagen). Este mai slab reprezentat în regiunea corticală, pe cînd în medulară devine din ce în ce mai abundent, pe măsura apropierii de zona papilară. Țesutul colagen este dispus fie sub formă de fibrile izolate (în jurul glomerulului și tubului), fie mai

abundent, sub forma unor fascicule în jurul vaselor.

Originea ţesutului interstiţial renal este, pe de o parte, capsula renală care trimite prelungiri fibroase fine în profunzime, iar pe de altă parte ţesutul conjunctiv care înconjură vasele sanguine, limfaticele şi nervii.

Interstiţiul renal joacă un rol important în formarea şi concentrarea urinii. În cursul nefropatiilor cu evoluţie cronică se produce o distrugere a parenchimului renal, cu înlocuirea lui prin ţesut conjunctiv.

VASCULARIZAŢIA RINICHIULUI

Rinichiul este unul dintre organele cu cea mai bună vascularizaţie, legat nu numai de funcţia sa de eliminare a produşilor de catabolism din organism, ci şi de marile necesităţi de oxigen pe care le are.

1. **Arterele renale.** Arterele renale îşi au originea în aortă, între vertebrele D_{12} şi L_3, artera dreaptă situîndu-se cu cîţiva zeci de milimetri mai sus decît cea stîngă. Traiectul arterelor renale este oblic în jos şi în afară, artera renală stîngă fiind cu ceva mai lungă (0,5—8 cm) faţă de artera dreaptă (0,5—6 cm). Calibrul arterelor renale atinge la copilul mare şi adult 6—8 mm diametru, 0,5 cm^2 suprafaţa de secţiune, iar viteza fluxului sanguin atinge 21 cm/secundă.

O serie de particularităţi morfofuncţionale permit realizarea unor presiuni de perfuzie mari:

— se nasc din aortă, vasul cu presiunea arterială cea mai mare;

— dispoziţia perpendiculară pe aortă transmite o presiune sanguină mare şi în vasele mici;

— lungimea mică a arterelor renale fac să se păstreze presiunea şi viteza circulatorie din aortă;

— calibrul mare al arterelor conferă un debit sanguin mare şi o rezistenţă mică de frecare.

Rinichiul este vascularizat de 3 trunchiuri principale *(fig. 20)*:

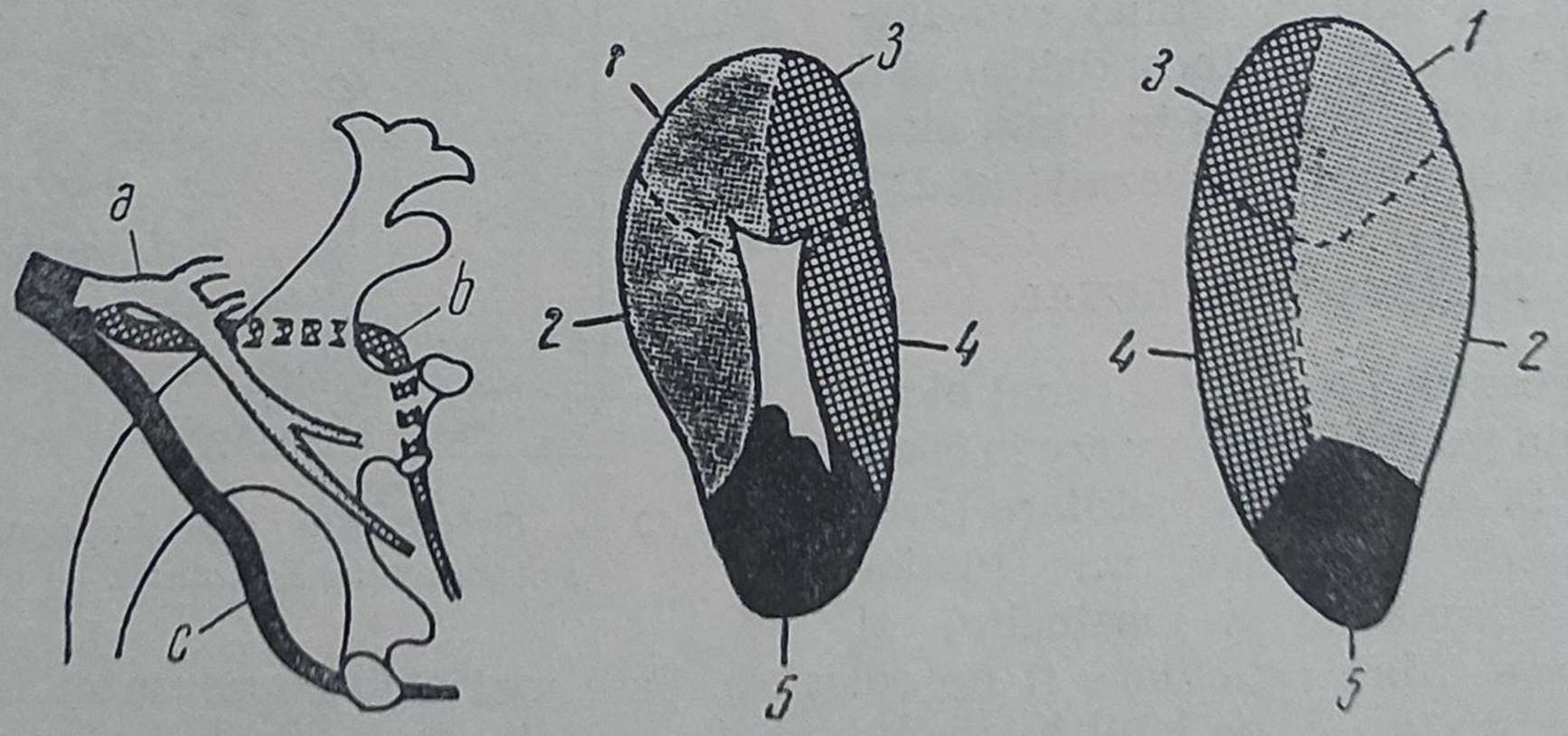


Fig. 20 — Schema segmentării arterei renale (după Cordier) *a* — Arteră apicomezorenală anterioară (teritoriile 1 şi 2); *b* — Arteră apicomezorenală posterioară (teritoriile 3 şi 4); *c* — Artera polară inferioară.

a) *Trunchiul anterosuperior sau apicomezorenal superior* care irigă partea anterioară și superioară a rinichiului, avînd ca ramuri terminale arterele segmentare superioare și arterele segmentare mezorenale.

b) *Trunchiul posterosuperior sau apicomezorenal posterior* irigă partea posterosuperioară a rinichiului și are ca ramuri terminale artera segmentară posterosuperioară și artera segmentară mezorenal-posterioară.

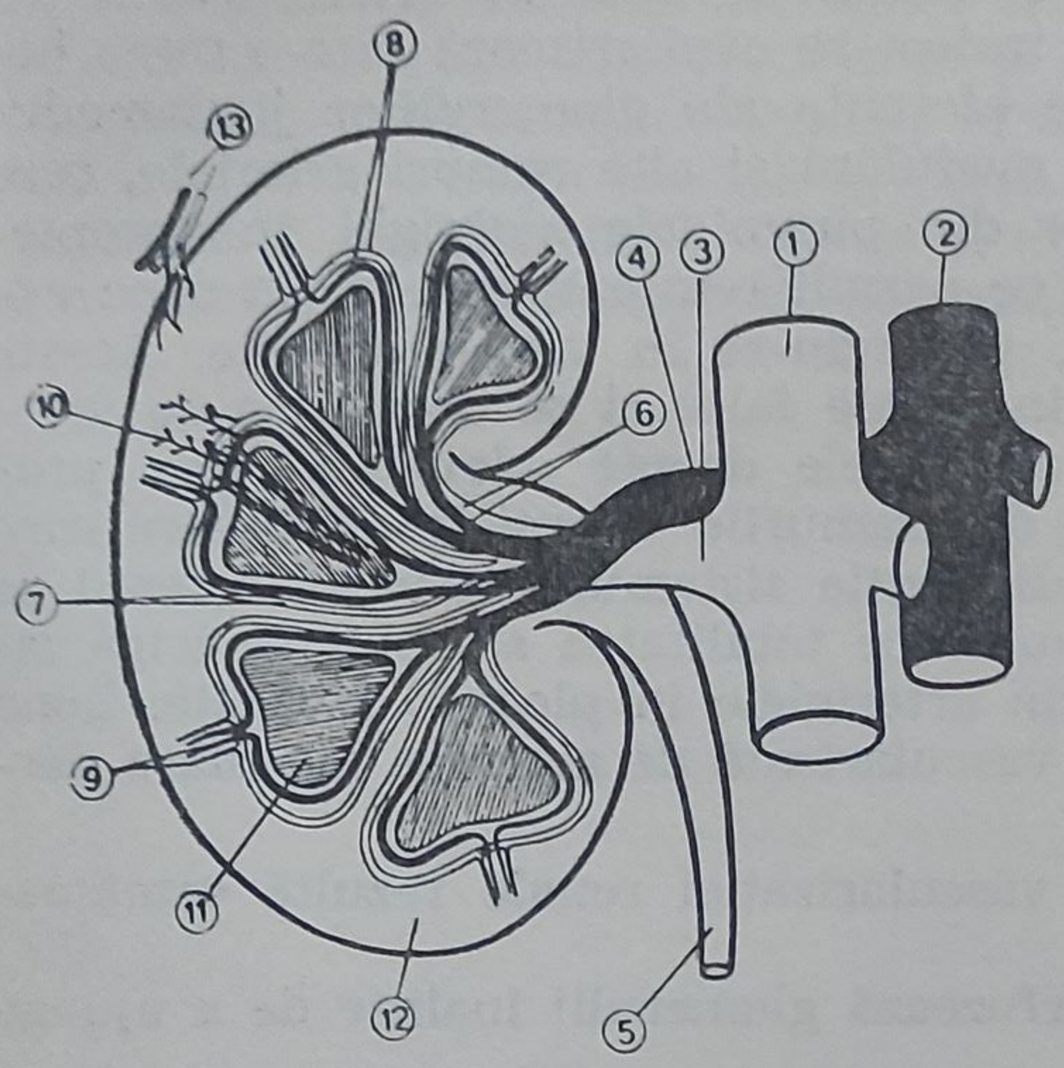


Fig. 21 — Schema vascularizației renale (după J. Hamburger). *1* — Aorta abdominală; *2* — Vena cavă inferioară; *3* — Artera renală; *4* — Vena renală; *5* — Ureterul; *6* — Primele ramuri de bifurcare a arterei renale; *7* — Arborele și venele inferioare; *8* — Arterele și venele arcuate; *9* — Arterele și venele interlobulare; *10* — Arteriola aferentă; *11* — Piramidele lui Malpighi; *12* — Cortocala rinichiului; *13* — Arterele și venele capsulare.

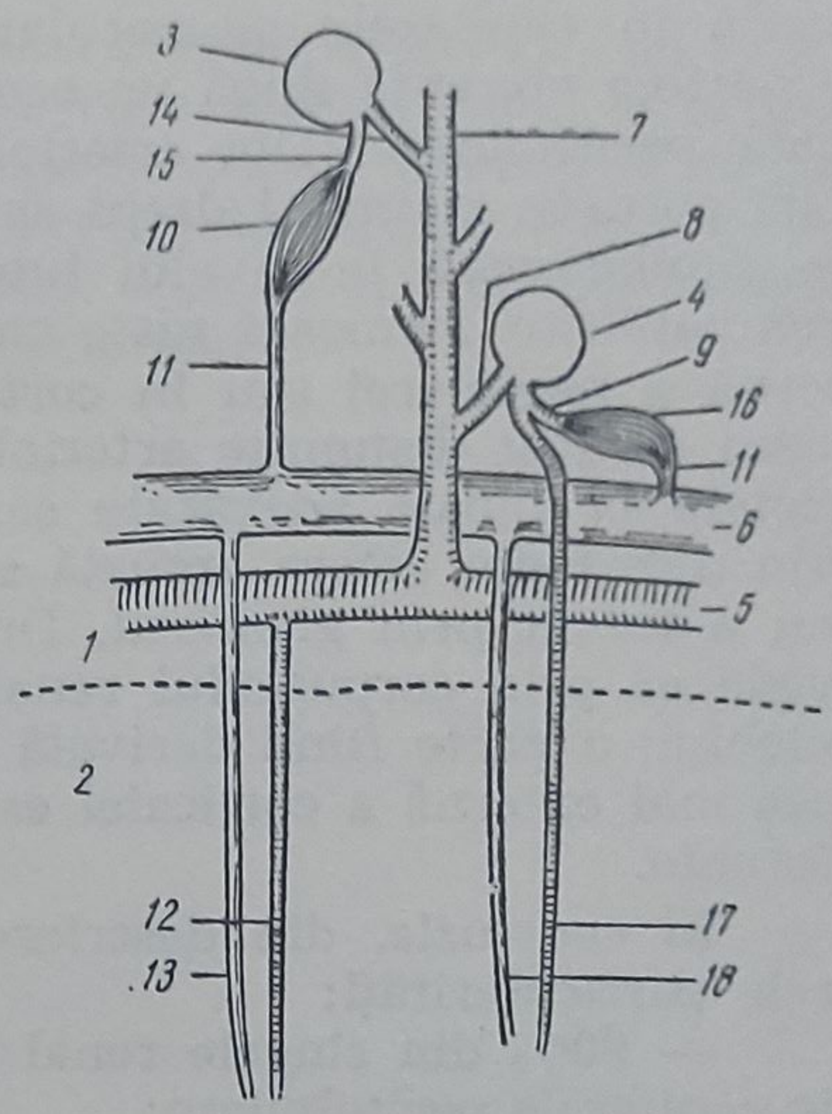


Fig. 22 — Schemă cu detaliile vascularizației renale (după J. Hamburger). *1* — Corticala; *2* — Medulara; *3* — Glomerul subcapsular; *4* — Glomerul juxtamedular; *5* — Artera arcuată; *6* — Vena arcuată; *7* — Artera interlobulară; *8* — Arteriola aferentă: *9* — Arteriola eferentă; *10* — Rețea capilară peritubulară; *11* — Venă interlobulară; *12* — Arteră în ploaie (dreaptă) adevărată; *13* — Venă în ploaie (dreaptă) adevărată; *14* — Arteriolă aferentă; *15* — Arteriolă eferentă; *16* — Rețea capilară peritubulară; *17* — Arteră în ploaie falsă; *18* — Venă în ploaie falsă.

c) *Trunchiul comun inferior sau artera polară inferioară* irigă partea inferioară a rinichiului și are ramuri terminale anterioare și posterioare.

Pătrunse prin hil, cele trei trunchiuri arteriale se împart în ramuri mai mici, artere interlobare care pătrund în medulară între piramidele Malpighi, dînd cîte o arteră interlobară în fiecare coloană Bertini *(fig. 21)*.

Ajunse la baza piramidelor, arterele interlobulare își schimbă direcția, orientîndu-se de-a lungul bazei piramidelor, paralel cu suprafața rinichiului, realizînd arterele renale arcuate *(fig. 22)*. Arterele interlobare și arterele arcuate nu au ramuri anastomotice. Din arterele arcuate iau naștere o serie de ramuri mici, ce se orientează spre *cortex*, ramurile interlobulare. Din arterele interlobulare iau naștere arterele aferente ale corpusculului renal. Arteriola aferentă a corpusculului renal se capilarizează în capilarele glomerulare, reunindu-se apoi în arteriola eferentă. Arteriola eferentă după un scurt traiect se capilarizează într-o rețea bogată peritubulară. Din arteriolele eferente ale glomerulilor juxtamedulari pornesc în unghi drept spre medulară și alte ramuri arteriale, care se capilarizează la nivelul tubilor din piramidele Malpighi, în apropierea papilelor formează niște anse ce permit reîntoarcerea lor în zona externă a medularei sau în cortex, vărsîndu-se în venele arcuate. Aceste vene au fost denumite arteriole în ploaie false și se deosebesc de arteriolele în ploaie adevărate sau arteriolele drepte adevărate, care provin direct din artera arcuată sau din ramurile arterei interlobulare care nu a trecut prin glomerul. Din dispoziția sistemului arteriolar renal se vede că prin corpusculul renal nu trece totalitatea sîngelui ce irigă rinichiul, o parte fiind derivată prin arteriolele în ploaie adevărate. Zona cea mai externă a corticalei este vascularizată de arterele capsulare perforante.

În concluzie, din descrierea vascularizației renale rezultă următoarele particularități:

— 90% din sîngele renal perfuzează glomerulii înainte de a ajunge în capilarele peritubulare;

— calibrul arteriolei aferente este mai mare decît cel al arteriolei eferente;

— există două circulații independente, corticală (85%) și medulară (15%), precum și două capilarizări arteriale: glomerulară și peritubulară;

— artera renală se ramifică brusc, în ramuri scurte, cu calibru mare, ceea ce face ca sîngele să ajungă la glomeruli sub presiune ridicată și în cantitate mare.

2. **Venele renale.** Sistemul venos renal are originea în capilarele peritubulare, din care vor lua naștere, în sensul circulației sanguine, venele interlobulare, venele arcuate și venele interlobare. Venele interlobare se vor aduna în două sisteme venoase:

— grupul venos anterior care se formează prin reunirea unor vene provenind din polul inferior, polul superior și regiunea mezorenală;

— grupul venos posterior, format prin reunirea venei retropielice și a vaselor provenite din valva posterioară; cele două grupări venoase se vor reuni, alcătuind venele renale. Acestea sînt dispuse înaintea arterelor, vena renală stîngă la nivelul vertebrei L_1, vena renală dreaptă la nivelul vertebrei L_1—L_2.

3. **Limfaticele renale.** Limfaticele rinichiului sînt mai bine dezvoltate în corticală, comparativ cu medulara.

Limfaticele rinichiului se dispun în 3 plexuri, care comunică larg între ele:

— reţeaua limfatică care însoţeşte arterele pe tot traiectul lor;

— reţeaua limfatică subcapsulară;

— reţeaua limfatică perirenală — larg anastomozată cu precedentele.

Colectarea limfei se face prin vasele hilare tributare ganglionilor juxtaaortici.

Rolul sistemului limfatic renal nu este perfect elucidat. S-a emis părerea că resorbţia unor substanţe printre care ureea şi apa, s-ar face întîi prin interstiţiul renal, de unde ar ajunge în sîngele venos prin circulaţia limfatică. Pentru aceasta ar pleda diferenţa de concentraţie a ureei din limfă şi cea din sîngele venos şi arterial, precum şi rolul de supapă al circulaţiei limfatice în caz de obstrucţie ureterală.

3. EMBRIOLOGIA RINICHIULUI

Mezoblastul, cu o dispoziţie simetrică, de o parte şi alta a schiţei cordale, se diferenţiază în mase celulare compacte — somitele — legate de cavitatea celomică internă prin cordoane mici celulare, nefrotomii.

Trei organe cu evoluţie succesivă formează la mamifere rinichiul, şi anume: *pronefrosul*, *mezonefrosul* şi *metanefrosul*. Aceste structuri se dezvoltă succesiv la nivelul diferitelor regiuni şi, pe măsură ce iau naştere următoarele, involuează cele anterioare *(fig. 23)*.

Nefrotomii anteriori dau naştere pronefrosului: cei dorsolombari mezonefrosului, iar cei posteriori metanefrosului.

PRONEFROSUL

Pronefrosul ia naştere în a 3-a săptămînă a vieţii embrionare şi persistă pînă în a 4-a săptămînă. Pronefrosul se dezvoltă între a 7-a şi a 14-a somită *(fig. 24)*.

Pronefrosul constă din aproximativ 7 perechi de tubi aranjaţi segmentar, formaţi ca nişte prelungiri dorso-laterale ale nefrotomilor. Unul din capetele nefrotomului se varsă în cavitatea celomică; celălalt capăt se goleşte într-un duct pronefric excretor comun, care se formează din unirea porţiunii ventrale a tubului primitiv şi se deschide în cloacă. Ramuri din aortă formează ghemuri de capilare, care se învecinează în mezoteliul celomic pentru a forma ghemul glomerular. Acest glomerul are un strat subţire splanduro-pleural care îl separă de cavitatea celomică. Ductul pronefric atinge cloaca la scurt timp după perioada de pronefron. Ductul pronefric serveşte apoi ca un duct excretor mezonefric pentru următoarea etapă a rinichilor, mezonefrosul.

MEZONEFROSUL

Mezonefrosul sau corpul Wolff se întinde între somita 14—28 la embrionul de aproximativ 24 zile vîrstă.

Tubii mezonefrici care îşi au originea în cordul nefrogenic nu au tendinţa de a corespunde segmentării corporale. Masele nefrogene se cudează în tubi sub formă de litera S. Un capăt al tubului comunică cu ductul pronefric original, acum ductul mezonefric sau ductul wolfian

excretor, celălalt capăt se lărgeşte sub formă de cupă în jurul ghemului de vase de sînge sau glomerul, care împreună cu capsula tubulară invaginată constituie corpusculul mezonefric. În acest stadiu tubul mezonefric este diferenţiat într-un segment proximal secretor mai gros şi un

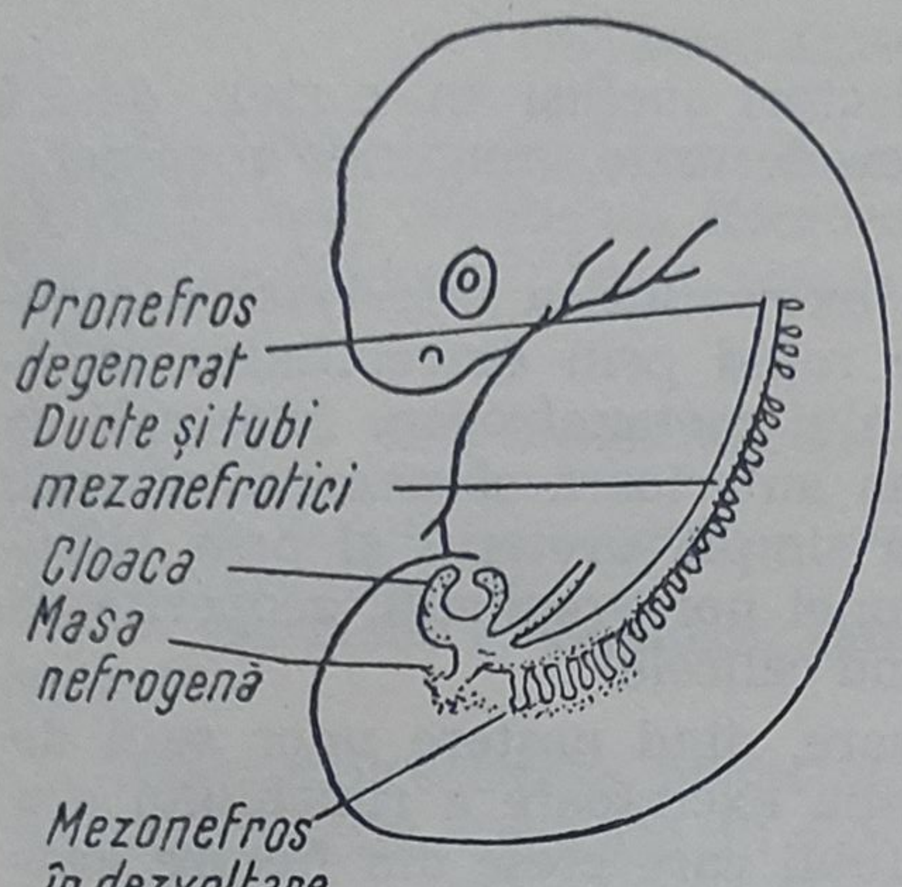


Fig. 23 — Relaţiile dintre pronefros, mezonefros şi metanefros la embrionul uman.

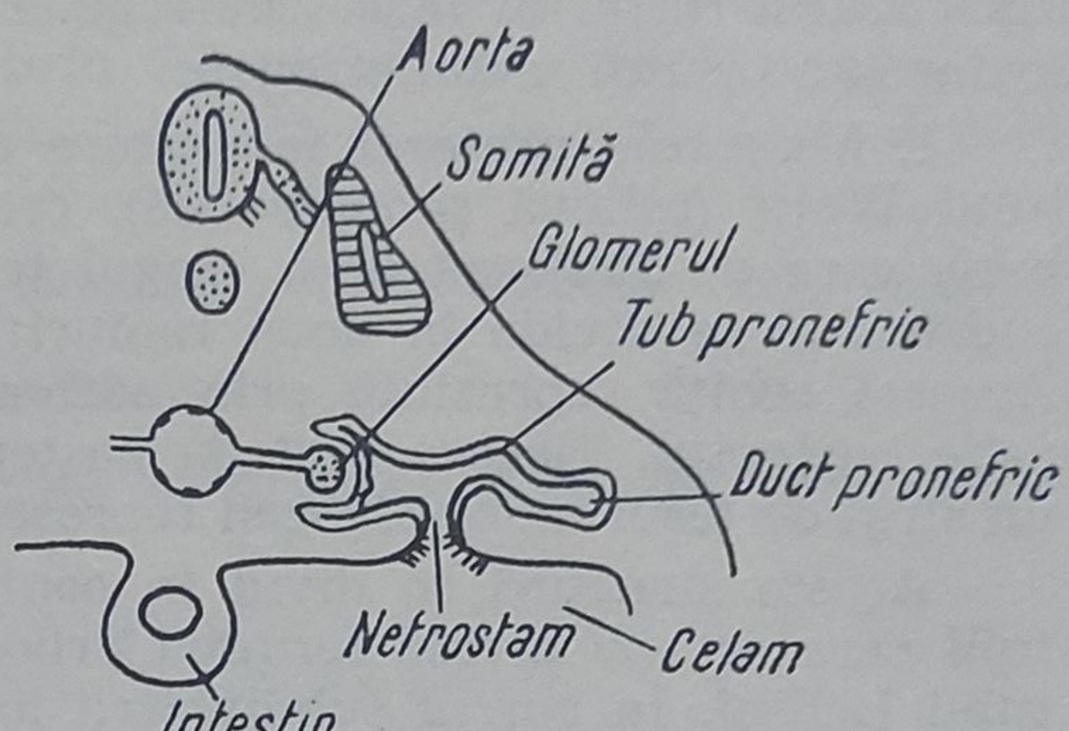


Fig. 24 — Pronefrosul rinichiului uman pe secţiune.

segment colector mai subţire, care se deschide în ductul mezonefric *(fig. 25)*.

Şirul tubilor mezonefrotici proemină ventral în celom, realizînd o creastă longitudinală, urogenitală pe o distanţă de 15 somite de o parte şi de alta a mezenterului dorsal. După scurt timp această creastă se subdivide în creasta laterală mezonefrică şi medială genitală.

La ambele sexe îngroşări mezoteliale perechi, legate de extremitatea cefalică a componentei genitale a fiecărei creste urogenitale, dă naştere glandei suprarenale.

Porţiunea cea mai mare a componentei genitale a mezonefrosului o formează gonadele. Soarta mezonefrosului însăşi diferă la cele două sexe. Tubul mezonefric cel mai cranial şi ductul mezonefric însăşi persistă la embrionii de sex masculin ca şi ducte sexuale definitive. La femei mezonefrosul regresează, exceptînd unele vestigii inconstante. După a 4-a săptămînă tubul cranial mezonefric suferă o degenerescenţă, pe măsură ce noi tubi se formează caudal.

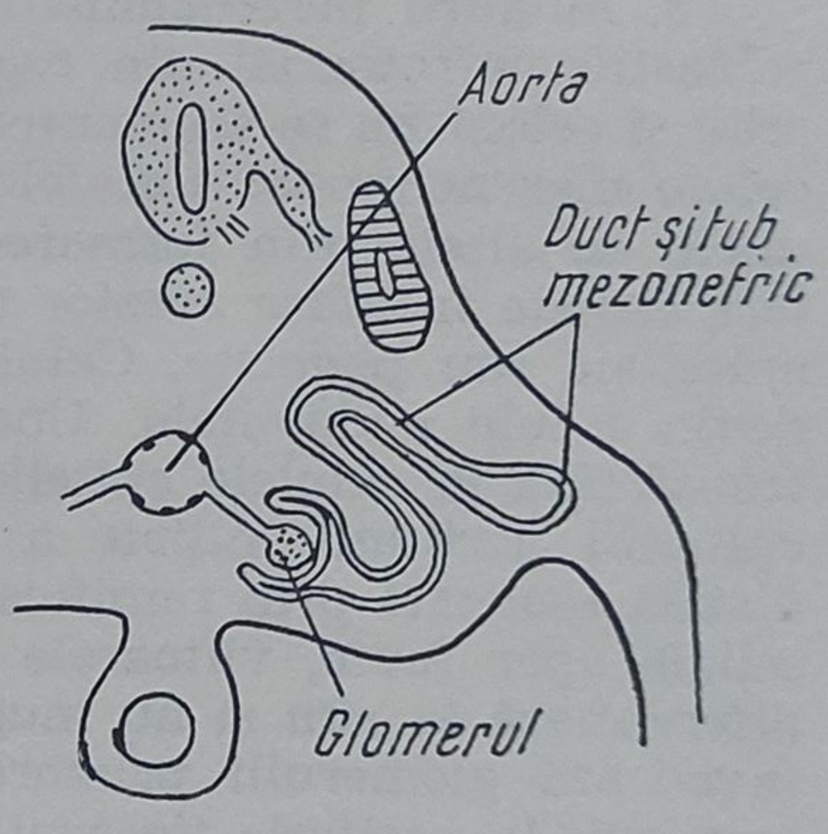


Fig. 25 — Mezonefrosul pe secţiune — embrion uman de 5 mm.

Degenerescenţa corpilor mezonefrici nu este completă nici pînă la luna a IV-a a vieţii intrauterine.

METANEFROSUL

Metanefrosul reprezintă rinichiul definitiv al omului și ia naștere din două părți diferite ale mezonefrosului.

1. Ureterele, bazinetul și tubii colectori derivă din capătul distal al mezonefrosului, mugurele ureteral.

2. Cortexul, cu excepția tubilor colectori incluși în cortex, derivă din capătul distal al masei nefrogene mezodermale, mugurele mezenchimatos sau țesutul metanefrogen.

1. **Mugurele ureteral** ia naștere din extremitatea inferioară a canalului Wolff (relicvă pronefrotică), crește rapid prin extremitatea sa liberă, care se dirijează de-a lungul țesutului metanefrogen. Mugurele se cudează și se divide în două ramuri: una anterioară și una posterioară. Această schiță reprezintă prin partea sa simplă ureterul și prin bifurcație bazinetul. Fiecare braț dă naștere unei noi evaginații, acoperite de un strat de țesut metanefrogen reprezentînd calicele.

Aceste structuri se divid în continuare, dînd naștere unor serii de tubi care se vor divide formînd arborizația excretoare a rinichiului sau tubii Bellini. În cursul subdivizării lor, tubii care cresc din fiecare evaginație primară (calicele) rămîn grupate într-o formațiune piramidală, implantată prin vîrful său în calicele său de origine. Acest aranjament se traduce printr-o lobulație încă aparentă la foetus, dar care dispare progresiv.

2. **Mugurii mezenchimatoși.** Țesutul metanefrogen provine din mezoblastul nefrotomial din regiunea sacrată. Mezoblastul situat între somite și celom nu se segmentează în nefrotomi, dar constituie un masiv de celule mezenchimale. Celulele din partea centrală a insulei sînt separate unele de altele prin formarea unor membrane bazale. Elementele celulare situate în afara acestor membrane bazale se diferențiază în celulele epiteliale sau podocite. Celulele situate în interiorul membranei bazale devin celule endoteliale. Unele celule din insulele mezenchimatoase se transformă în celulele epiteliale ale capsulei Bowman, ce se continuă cu epiteliul porțiunii inițiale a tubului care se anastomozează cu partea distală realizată prin ramificarea mugurelui ureteral. Între celulele endoteliale apar fante, viitoarele lumene capilare. Capilarele glomerulare se diferențiază *in situ* și nu mugurii endoteliali ai vaselor extraglomerulare invadează glomerulii primordiali. Nefronii formați cel mai recent sînt localizați la periferia fiecărui lobul renal, în legătură cu ampula unei ramuri a mugurelui ureteral. Nefronii formați timpuriu degenerează.

CREȘTEREA NEONATALĂ

Numărul total de glomeruli pe care îi are un rinichi adult este considerat a fi prezent la naștere sau chiar înainte de acest moment, cînd fătul are o greutate între 2 100—2 500 g. Această impresie nu pare să fie corectă în întregime deoarece, deseori, se remarcă formarea unor noi glomeruli chiar în rinichii de nou-născuți la termen. Totuși, acest proces se termină la scurt timp după naștere. Creșterea în volum a rinichiului

care are loc postnatal rezultă din creşterea diferitelor componente ale nefronului, mai ales alungirii tubilor şi nu creşterii în număr a nefronilor.

Glomerulii copiilor au diametre mai mici decît glomerulii adulţilor.

GLOMERULOSCLEROZA NEONATALĂ

Frecvent, la examenul microscopic al rinichilor de copii se remarcă prezenţa unor glomeruli sclerozaţi prin depunerea unui ţesut conjuctivo-hialin în glomerul. Acest proces este cunoscut ca glomerulosclerozã neonatală.

Emery şi Mac Donald conchid că glomeruloscleroza afectează două populaţii distincte de glomeruli:

— glomerulii juxtamedulari care se pot scleroza în a II-a sau a III-a lună de viaţă extrauterină;

— glomerulii subcapsulari, care suferă acest proces la sfîrşitul primului an de viaţă.

Glomeruloscleroza neonatală, rareori atinge mai mult decît 1% din glomeruli şi nu afectează, în mod obişnuit, funcţia renală.

Procesul este mai pronunţat la mame care au avut rubeolă în cursul graviditãţii. Foarte rar procesul poate afecta mai mulţi glomeruli şi să cauzeze o insuficienţă renală la sugarul mic. Cazurile sînt descrise ca glomerulonefrite sau displazii renale.

4. FIZIOLOGIA RINICHIULUI

Rinichiul este unul din organele cele mai importante în economia organismului, prin funcţiile numeroase şi fundamentale pe care le îndeplineşte:

1. *Funcţia de menţinere a constanţei mediului intern* legată de: eliminarea produşilor finali ai metabolismului; menţinerea unui volum constant al lichidelor organismului (izovolemie); menţinerea constanţei ionilor (izoionia); menţinerea constanţei presiunii osmotice (izotonie); menţinerea constanţei ionilor de hidrogen (izohidrie).

2. *Funcţia endocrină* prin eliberarea în torentul circulator a unor substanţe cu acţiune de hormon, cum ar fi: renina, prostaglandinele şi eritropoietina.

3. *Funcţia antitoxică şi metabolică.*

Dintre toate funcţiile enumerate, cea de menţinere a constanţei mediului intern pare a fi cea mai importantă. Acest obiectiv se realizează prin formarea şi eliminarea urinei, proces complex care solicită mecanisme fizicochimice şi enzimatice multiple şi complexe, şi în care sînt antrenaţi glomerulii, tubii şi interstiţiul renal.

Relativ la felul în care rinichiul formează urina în cantitatea şi cu compoziţia adecvată necesităţilor de moment ale organismului, din teoriile care s-au emis, s-a menţionat cea a *filtraţiei—resorbţiei,* emisă de Ludwig în 1844 şi îmbogăţită cu datele de fiziologie modernă. Conform acestei concepţii, sîngele care transportă produşii de catabolism suferă un proces de filtrare la nivelul glomerulului, urmat de procese de reabsorbţie selectivă şi de secreţie la nivelul tubului renal.

În realizarea unei funcţii normale renale importante sînt:

a. — *asigurarea unei perfuzii renale adecvate;*

b. — *integritatea morfofuncţională a capilarelor glomerulare,* asigurîndu-se timpul glomerular de formare a urinei;

c. — *integritatea morfofuncţională a celulelor tubulare* realizînd timpul tubular în formarea urinei.

I. PERFUZIA RENALĂ SAU FLUXUL PLASMATIC RENAL

Sîngele care irigă rinichiul, îndeplineşte două roluri esenţiale:

— unul de aport de oxigen şi metaboliţi necesari unei bune funcţionalităţi a rinichiului, similar necesităţilor întîlnite la alte organe;

— altul de depurare a deşeurilor metabolice şi substanţelor toxice, proces specific numai rinichiului.

Dacă ne referim la primul aspect, acel de aport de oxigen faţă de care necesităţile rinichiului sînt deosebit de mari (0,02—0,07 ml oxigen/ /gram substanţă/minut sau 8% din consumul total de oxigen al organismului, ţinînd seama că rinichiul reprezintă doar 0,5% din greutatea corporală) cît şi la cel legat de necesitatea de eliminare a substanţelor rezultate în urma metabolismului, se explică uşor nevoile circulatorii renale foarte crescute.

Volumul sîngelui care pătrunde însă în rinichi întrece cu mult pe cel necesar consumului de oxigen şi metaboliţi, fapt explicat prin funcţia renală de menţinere a constantei mediului intern.

Valorile fluxului plasmatic renal (în ml/min.) determinate prin *clearance*-ul cu PAH sînt:

Prematur	*Nou-născut*	*3 luni*	*6 luni*	*12 luni*	*24 luni*	*Adulţi*
150	200	300	500	550	600	650

Ca o consecinţă a valorilor fluxului plasmatic renal amintite, se creează în diferite porţiuni ale sistemului vascular renal diferite valori presionale, de a căror menţinere depinde funcţionalitatea normală a nefronului.

Fluxul plasmatic renal suferă modificări în raport cu două categorii de factori:

a) *Factori fiziologici:* vîrsta; ritmul nictemeral, cu scăderea fluxului în cursul nopţii; eforturile fizice reduc fluxul plasmatic renal; stările de tensiune nervoase şi durerile duc la o scădere a irigaţiei renale.

b) *Factori patologici,* în cadrul cărora se diferenţiază:

● *Factorii renali* ce scad fluxul plasmatic renal sînt: *nefropatii cronice*: glomerulonefrita cronică, pielonefrita, nefroscleroza, amiloidoza renală, nefroangioscleroza, hidronefroza cronică: *ischemia corticală acută:* hemoragii masive, transfuzii incompatibile, striviri musculare, alergii medicamentoase; *stenoza arterei renale; tromboza venelor renale.*

● *Factorii extrarenali* care modifică hemodinamica renală sînt: volumul sanguin circulant (volemia), variaţiile presiunii arteriale, insuficienţa cardiacă.

Faţă de multitudinea factorilor fiziologici şi patologici care pot scădea fluxul plasmatic renal, organismul reacţionează printr-o tendinţă de a menţine constanţa irigatului renal la valori medii.

Reglarea circulaţiei renale se face prin două mecanisme: neurohormonal şi de autoreglare.

a) *Mecanismul neurohormonal* se adresează atît unei componente legate de sistemul nervos, cît şi unei componente endocrine.

Fibrele nervoase provin din simpatic şi conduc impulsuri vasoconstrictoare. Ele sînt în legătură cu celulele ganglionare aflate în lungul

arterelor renale, dar fără a depăși hilul. De la ele pleacă fibrele nervoase care se termină în artere, arteriole aferente și eferente, precum și în venele renale. Stimularea acestor componente nervoase provoacă scăderea volumului plasmatic renal, antrenînd paloarea cortexului și sistarea fluxului sanguin prin glomeruli.

Componenta endocrină, prin hormonii adrenergici — adrenalina și noradrenalina — precum ADN și angiotensina, pot influența fluxul plasmatic renal. Doze mici din acești hormoni determină o vasoconstricție atît a arteriolei aferente cît și eferente, menținînd constanta filtratului glomerular, pe cînd dozele mari produc o puternică acțiune vasoconstrictoare numai pe arteriola aferentă cu scăderea fluxului sanguin renal și a filtrației glomerulare.

b) *Autoreglarea circulației renale*, dovedită încă din 1928 de Janssen și Rein, asigură o circulație adecvată în rinichi, indiferent de valorile tensionale sistemice cuprinse între 70—200 mmHg.

Conform acestui mecanism:

— scăderea presiunii arteriale sistemice se însoțește de o relaxare a arteriolei aferente (avînd drept consecință o mărire a fluxului plasmatic renal prin scăderea rezistenței renale) și contracția concomitentă a arteriolei eferente (asigură o presiune hidrostatică normală), păstrînd nemodificată filtrația glomerulară;

— creșterea presiunii arteriale se însoțește de contracția arteriolei aferente și relaxarea celei eferente, realizîndu-se astfel o protejare a capilarelor glomerulare față de presiuni prea mari.

Se pare că renina nu ar fi străină de acest mecanism de autoreglare prin acțiunea sa de reducere a tonusului sfincterului preglomerular și arteriolei aferente în caz de hipotensiune arterială.

II. TIMPUL GLOMERULAR DE FORMARE A URINEI

Timpul glomerular de formare a urinei, cuprinde totalitatea factorilor care concură la traversarea membranei filtrante de către plasmă și constituenții ei, din lumenul capilarelor glomerulare în spațiul urinar. Se naște în acest fel urina primitivă, alcătuită din plasmă și componentele sale, exceptînd proteinele care nu pot traversa membrana glomerulară.

Realizarea acestui proces se face sub influența a trei factori: 1) *ultrafiltrarea*, 2) *difuziunea* și 3) *autoreglarea hemodinamicii intrarenale*.

1) *Ultrafiltrarea* reprezintă un proces fizic, în cursul căruia se creează forțe capabile să separe proteinele de apa și substanțele dizolvate în plasmă și să forțeze faza lichidă la traversarea membranei filtrante. Ultrafiltrarea necesită:

a. — *Integritatea membranei filtrante* constituie o condiție obligatorie pentru realizarea separării proteinelor plasmatice de faza lichidiană plasmatică. Structura membranei filtrante glomerulare a fost descrisă. Demn de menționat este că studiile de microscopie electronică nu permit susținerea existenței porilor preformați, dar explicarea unor aspecte de

fiziologie și fiziopatologie renală impun păstrarea concepției de membrană înzestrată cu pori, ca instrument de lucru.

b. — *Existența unor forțe* ca:

— *Presiunea sanguină — intraglomerulară* (p.g.) avînd valori de 60—70% din presiunea arterială medie, variază în jurul a 75 mmHg. Se consideră că presiunea intraglomerulară este unul din factorii determinanți ai filtrării glomerulare, cu toate acestea în unele cazuri, chiar cînd presiunea scade la 30—40 mmHg filtrarea nu sistează (de exemplu diureza apoasă).

— *Presiunea oncotică* (p.o.) cu valori de 25 mmHg la intrarea în capilarul glomerular și 30 mmHg la ieșirea din capilar, prin faptul că este cu 20% mai mică decît presiunea hidrostatică permite ultrafiltrarea.

— *Presiunea intracapsulară* (p.c.) dovedită a fi de 25 mmHg față de 5 mmHg cît se considera înainte. Presiunea intracapsulară, se echilibrează în permanență cu presiunea din căile urinare și capilarele peritubulare.

Rezultanta interacțiunii celor trei forțe este presiunea eficace de filtrare, exprimîndu-se prin

$$pf = pg — (po + pc)$$

și constituind o presiune de 10 mmHg. Valoarea mică a acestei presiuni periclitează în permanență filtrarea glomerulară prin oscilațiile cele mai mici ale presiunii arteriale.

Datele clinice și experimentale înlătură această supoziție de ordin teoretic, dovedind că filtrarea glomerulară se menține în limite constante, chiar în cazul variațiilor presiunii arteriale sistemice. Explicația este intervenția unui factor fizic de difuziune.

2) *Difuziunea* este un fenomen pur fizic, realizînd trecerea unor substanțe de o parte sau alta a membranei filtrante în funcție de gradientul de concentrație. În procesul de formare a urinei, difuziunea intervine cu menținerea valorii constante a filtratului glomerular cînd presiunea arterială sistemică scade mult sau cînd crește presiunea din căile urinare.

3) *Autoreglarea hemodinamicii intrarenale* este un proces dinamic și care caută să mențină în limite constante presiunea arterială glomerulară și, în același timp, să protejeze glomerulul de presiuni prea mari.

III. TIMPUL TUBULAR AL FORMĂRII URINEI

Urina primitivă, rezultată în urma ultrafiltrării la nivelul glomerulului, va suferi importante și complexe modificări la nivelul tubului renal. Tubul renal, cu multiplele sale segmente, îndeplinește o serie de funcțiuni cum ar fi: *reabsorbția selectivă,* activă și pasivă a unor substanțe sau electroliți; *secreția selectivă,* activă sau pasivă a unor substanțe sau electroliți; *reglarea acidobazică; diluția și concentrația; reglarea volemiei.*

A. FUNCŢIA DE REABSORBŢIE ŞI SECREŢIE

Îndeplinirea acestor funcţiuni complexe, reclamă o activitate celulară deosebit de bogată, fapt care necesită nu numai un echipament enzimatic complet, ci şi o structură deosebită. Indiferent că este vorba de un proces de secreţie sau reabsorbţie, se produce un transport prin celula tubulară, diferenţa dintre unul şi altul fiind dată de sensul de deplasare a substanţelor.

După Pitts, transportul prin celula tubulară se poate realiza prin 3 mecanisme:

a) *Mecanism de transport activ,* dar neinfluenţată de gradientele de concentraţie, cu cheltuială de energie şi limitarea cantităţii de substanţă ce poate fi transportată în unitatea de timp. Se creează astfel noţiunea de capacitate maximă de transport (Tm), care reprezintă cantitatea maximă dintr-o substanţă transportată prin celula tubulară în unitatea de timp. Substanţa respectivă ajunge în urină cînd filtrarea glomerulară depăşeşte capacitatea maximă de transport tubular.

Ca mecanism intim al acestui transport se incriminează realizarea unui complex între substanţa de transport şi o substanţă din celula tubulară care joacă rolul de „cărăuş". Complexul se formează la o extremitate a celulei tubulare şi se desface la cealaltă extremitate, transportul efectuîndu-se cu consum de energie. Limitarea cantităţii de substanţă ce poate fi transportată prin celula tubulară este dată, pe de o parte de rezerva de substanţă „cărăuş", pe de altă parte de rezerva energetică celulară.

Prin acest mecanism se realizează reabsorbţia unor substanţe ca: glucoza, aminoacizii, proteinele, fosforul, vitamina C, acidul uric, hemoglobina şi secreţia de acid hipuric, acid paraaminohipuric, acid paraaminosalicilic, diiodrast, penicilină, streptomicină.

Cărăuşii şi sistemele enzimatice sînt diferite pentru substanţele ce se resorb, dar par comune pentru substanţele secretate.

b) *Mecanism de transport activ,* deci efectuat împotriva gradientelor de concentraţie, şi cu consum de energie. Se deosebeşte de precedentul întrucît cantitatea de substanţă transportată nu este limitată (nu depinde de saturarea unui cărăuş). În această modalitate se face reabsorbţia Na^+, Cl^- şi CO_3H^- (precum şi secreţia activă a H^+ şi K^+).

c) *Mecanism de trasport pasiv,* care se realizează prin simpla difuziune şi nu necesită cheltuială de energie. Prin acest mecanism se face reabsorbţia ureei şi se secretă NH_3 şi roşu-fenol.

În baza mecanismelor enunţate mai sus are loc atît resorbţia cît şi secreţia unor substanţe.

1. **Funcţia de reabsorbţie.** a) *Glucoza* se reabsoarbe în totalitate la nivelul tubului proximal printr-un mecanism de transport de tip a, avînd un Tm de 350 mg/minut la copilul normal. Depăşirea acestei capacităţi maxime de transport este un lucru de excepţie, reabsorbţia glucozei făcîndu-se într-un procent de 100%.

b) *Aminoacizii şi proteinele* trecute prin filtru glomerular sînt reabsorbite tot printr-un mecanism de tip a, delimitat de un Tm.

Studiindu-se reabsorbţia aminoacizilor au fost precizate următoarele:

— nu se cunoaşte mecanismul intim de reabsorbţie a aminoacizilor, totuşi s-a implicat un proces de fosforilare;

— reabsorbţia aminoacizilor esenţiali este mult mai bine asigurată faţă de reabsorbţia celor neesenţiali;

— există un mecanism competițional în reabsorbția aminoacizilor, permițîndu-se delimitarea a 3 grupe: 1. cistina, arginina, lizina și ornitina; 2. glicina și alanina; 3. leucina și izoleucina, cu mențiunea că reabsorbția unui aminoacid concură cu a celorlalți din aceeași grupă, dar nu

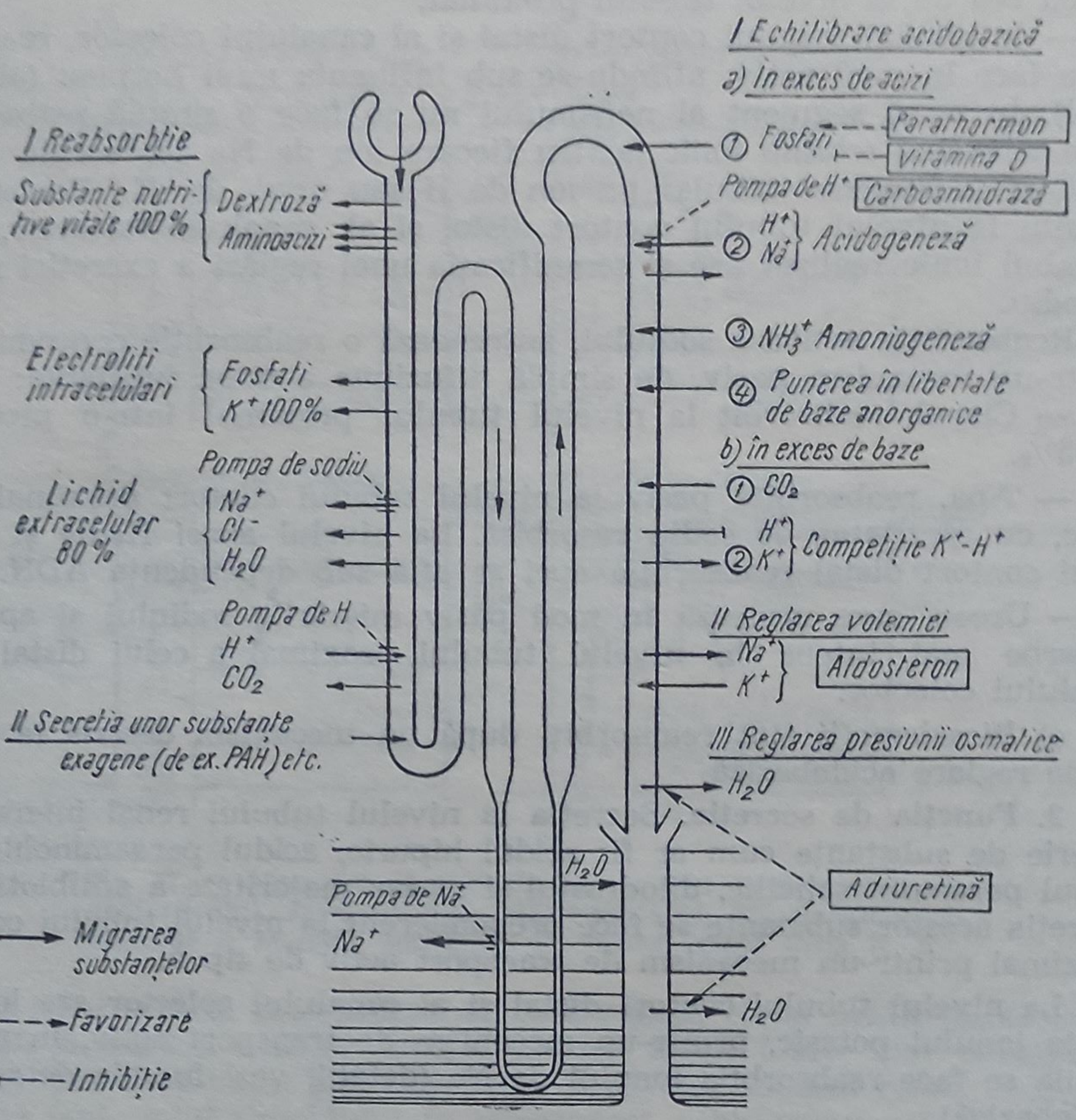


Fig. 26 — Reprezentarea schematică a nefronului și reglarea homeostaziei (după G. Faconi).

o influențează pe a celor din grupe diferite.

Proteinele care au traversat filtrul glomerular sînt și ele resorbite prin sistem de transport de tip a comun pentru proteine și hemoglobină. Afinitatea sistemului este net de partea hemoglobinei, aceasta nu apare în urină decît după ce concentrația plasmatică a hemoglobinei depășește 135 mg%.

c) *Potasiul* este complet reabsorbit la nivelul tubului proximal printr-un mecanism care nu a fost cu certitudine precizat. Cantitatea de potasiu care apare în urină rezultă în urma secreției din tubul distal.

d) *Sodiul* suferă un proces de reabsorbție diferențiat în lungul segmentelor nefronului, după cum urmează:

— la nivelul tubului contort proximal (75—80%) din Na filtrat la nivelul glomerulului, cu consum de energie, prin „pompa de sodiu";

— la nivelul ramurii ascendente a ansei Henle, de o manieră identică cu cea de la nivelul tubului proximal;

— la nivelul tubului contort distal și al canalului colector, reabsorbția se face în mod activ, aflîndu-se sub influența unui hormon (aldosteronul). În acest segment al nefronului nu se face o simplă reabsorbție, ci un adevărat schimb ionic pentru fiecare ion de Na reabsorbit, eliminîndu-se în lumenul tubular un ion de H sau unul de K. Reabsorbția sodiului la nivelul tubului contort distal și al canalului colector, prin schimbul ionic realizat are și semnificația unei reglări a excreției renale de sodiu.

Reabsorbția activă a sodiului, antrenează o reabsorbție concomitentă, printr-un mecanism pasiv, de simplă difuziune a unor substanțe:

— Clorul, reabsorbit la nivelul tubului proximal într-o proporție de 95%.

— Apa, reabsorbită pasiv la nivelul tubului contort proximal, izotonic, cu cantitatea de sodiu resorbită. La nivelul ansei Henle și a tubului contort distal reabsorbția apei se află sub dependența ADN.

— Ureea, care urmează în mod pasiv mișcările sodiului și apei, se resoarbe mai intens la nivelul tubului proximal a celui distal și a canalului colector.

e) *Bicarbonații* sînt reabsorbiți după un mecanism descris la funcția de reglare acidobazică.

2. **Funcția de secreție.** Secreția la nivelul tubului renal interesează o serie de substanțe cum ar fi: acidul hipuric, acidul paraaminohipuric, acidul paraaminosalicilic, diiodrastul și marea majoritate a antibioticelor. Secreția acestor substanțe se face preponderent la nivelul tubului contort proximal printr-un mecanism de transport activ de tip a.

La nivelul tubului contort distal și al canalului colector are loc secreția ionului potasic, printr-un mecanism de transport activ, în cursul căruia se face reabsorbția ionului de Na (detalii, vezi funcția de reglare acidobazică).

B. FUNCȚIA DE REGLARE ACIDOBAZICĂ

Activitatea metabolică din celulele organismului uman se soldează cu apariția unor substanțe predominent acide. Sistemele tampon sanguine au menirea de a menține constanța pH-ului lichidelor extracelulare. Sîngele ca o componentă a lichidului extracelular își menține un pH constant prin: *acțiunea sistemelor tampon sanguine; eliminarea CO_2 pe cale respiratorie; activitatea rinichiului de a menține echilibrul dintre aportul, producția și excreția acizilor ficși.*

Acizii ficși din organism rezultă din: *oxidarea incompletă a glucidelor și lipidelor*, ducînd la formarea unor acizi organici; *oxidarea unor*

aminoacizi ce conţin sulf, cu formare de sulfaţi anorganici; *hidroliza unor fosfoesteri.*

Faţă de această producţie de acizi, organismul reacţionează printr-un efort de *neutralizare*, antrenînd substanţele tampon sanguine în cadrul

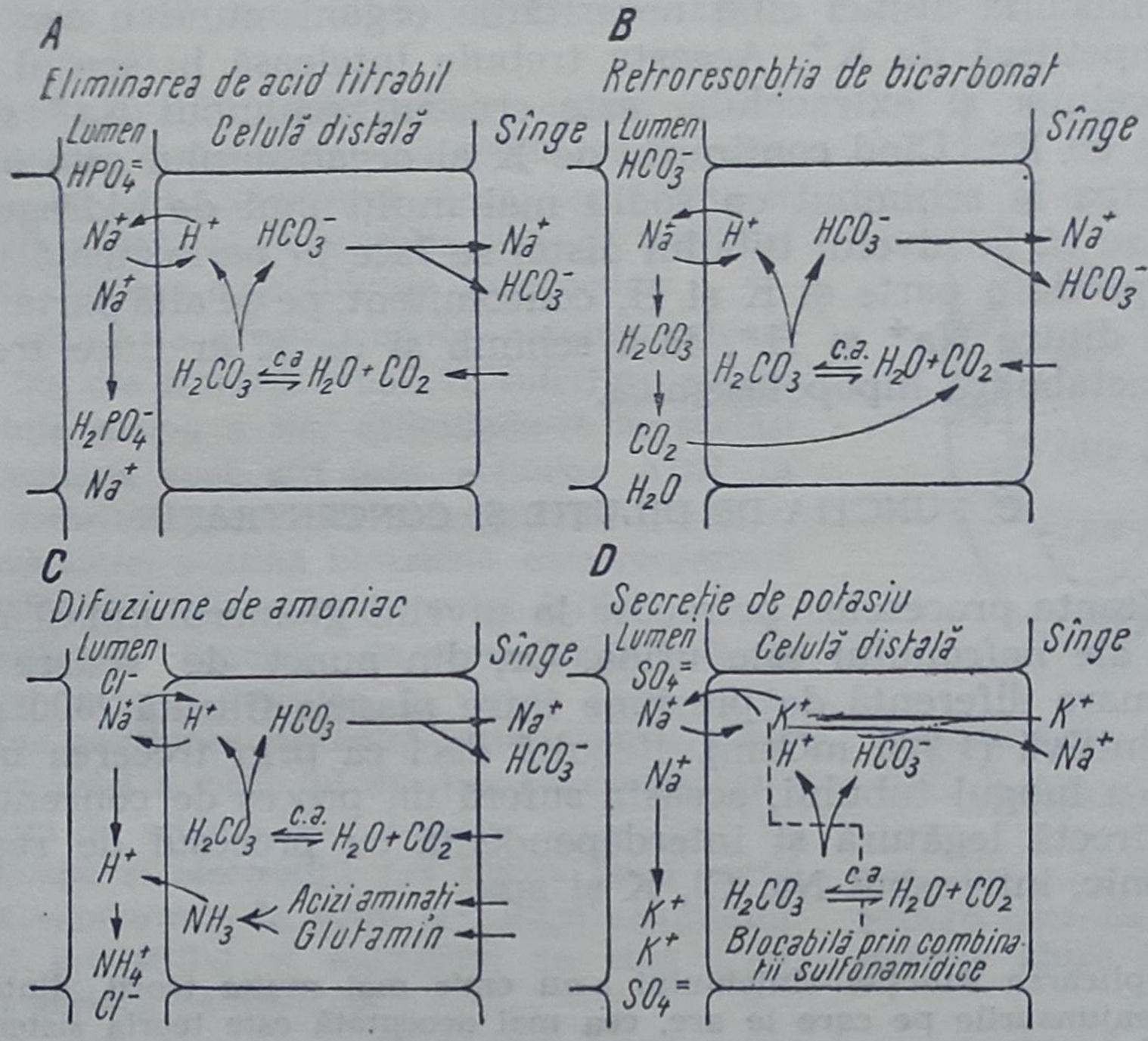


Fig. 27 — Mecanismul schimbului de ioni în formarea de acid titrabil, retroresorbţia bicarbonatului, difuziunea amoniacului şi secreţia potasiului (modificat după Pitts R. F.).

cărora locul central este ocupat de bicarbonaţi, cît şi printr-un efort de *excreţie urinară* a acizilor formaţi. Apare astfel foarte clar necesitatea reabsorbţiei continue a bicarbonatului la nivelul tubului renal.

De fapt, rolul rinichiului în menţinerea echilibrului acidobazic este mai complex, în realizarea acestei funcţii intervenind:

1. **Reabsorbţia bicarbonatului,** care are loc atît la nivelul tubului proximal cît şi distal al nefronului, realizînd o reabsorbţie globală de 99,9%. Reabsorbţia bicarbonatului este legată de reabsorbţia ionului de sodiu şi eliminarea unui ion de hidrogen *(fig. 27 B).*

2. **Regenerarea bicarbonaţilor** în urma:

— excreţiei renale de amoniu rezultat din combinarea amoniacului cu un ion de H^+ *(fig. 27 C)*, avînd drept consecinţă recuperarea bicarbonatului şi eliminarea urinară a unor acizi puternici sub formă de săruri de amoniu;

— excreţiei renale de acizi titrabili (acidifierea tampoanelor urinare), în care rolul principal este jucat de transformarea fosfatului bazic în

fosfat acid, prin fixarea unui ion de H^+ și eliberarea unui ion de Na^+ (*fig. 27 A*) avînd drept consecință formarea bicarbonatului de Na.

3. **Secreția de K^+** la nivelul tubului distal (fig. 27 D) cu resorbția Na^+.

În cadrul schimburilor ce se petrec în tubul distal, eliminarea H^+ poate fi înlocuită atunci cînd necesitățile organismului o cer, cu eliminarea competitivă de K^+. Aceasta trebuie înțeleasă în sensul că atunci cînd K^+ celular și extracelular este crescut, schimbul Na^+ se face de predilecție cu K^+. Cînd conținutul de K al organismului este mai scăzut, vor participa la schimbul cu sodiu mai mulți ioni de hidrogen. Merită a se preciza că la nivelul tubului distal se face în permanență un schimb între Na pe de o parte și K și H, concomitent, pe de altă parte. Schimbul unilateral dintre Na^+ și H^+, fără schimb și de K ar duce treptat la o alcaloză metabolică hipopotasemică.

C. FUNCȚIA DE DILUȚIE ȘI CONCENTRAȚIE

Rezultanta proceselor petrecute la nivelul glomerulului și diferitelor segmente ale nefronului este urina. Or, din punct de vedere osmolar, există o mare diferență de presiune între plasma filtrată (300 mOsm) și urina definitivă (1 200 mOsm). Rezultă deci că prin trecerea urinii primitive de-a lungul tubului, aceasta suferă un proces de concentrare care este în directă legătură și interdependență cu procesul de resorbție și schimb ionic, interesînd Na, Cl, K și apa.

În explicarea funcției rinichiului s-au emis mai multe teorii, dintre acestea, cu toate neajunsurile pe care le are, cea mai acceptată este teoria sistemului contracurentului multiplicator, emisă de Wirz, Hargitay și Kuhn (1951).

Conform acestei teorii, în concentrarea urinii intervin:

— diferențele de presiune osmotică din interstițiul renal;

— jocul permeabilității membranei luminale din diferitele segmente ale tubului renal pentru apă și ioni;

— caracteristicile de vascularizație și circulație din rinichi.

Există mari variații ale presiunii interstițiului renal, după cum ne referim la zona corticală (300 mOsm) la medulara externă (400—600 mOsm) sau la medulara internă (800—1 200 mOsm).

Dispoziția anatomică a nefronului cu glomerulul, tubul contort proximal și distal în zona corticală, ansa Henle și tubul colector în medulară, prin presiunile osmotice interstițiale amintite vor influența procesul de reabsorbție a ionilor și apei.

Plasma ultrafiltrată la nivelul glomerulului are o presiune osmotică de 300 mOsm. La nivelul tubului contort proximal are loc o reabsorbție activă de sodiu, care se însoțește de o trecere pasivă a apei din lumenul tubular în capilarele peritubulare. Ca o consecință a acestui proces de reabsorbție a apei și NaCl, ultrafiltratul glomerular, rămas doar în cantitate de 20% la intrarea în ansa Henle rămîne izoosmotic cu plasma peritubulară (300 mOsm) *(fig. 28)*.

În porțiunea descendentă a ansei Henle, din cauza presiunii interstițiale din ce în ce mai mari, apa va trece din lumenul tubular spre interstițiu, iar sodiul din interstițiu, unde este mai concentrat, va trece spre lumenul tubular. Rezul-

tanta este o diminuare a cantității de lichid tubular și o creștere a presiunii osmotice ce poate ajunge la 1 200 mOsm *(fig. 28)*.

În ramura ascendentă a ansei Henle, sodiul va suferi un proces de pompare spre capilarele peritubulare, creînd starea de hipertonicitate a medularei, pe cînd impermeabilitatea straturilor limitante pentru apă fac ca apa să stagneze în lumenul tubular, realizînd din nou o hipotonie față de mediul înconjurător (100—200 mOsm) (fig. 28).

La nivelul tubului contort distal ajunge numai 15% din filtratul glomerular. Aici sodiul va fi reabsorbit activ, iar permeabilizarea straturilor limitante de ADH vor permite și reabsorbția apei, în acest fel se realizează din nou o echilibrare izoosmotică.

Urina ajunsă la nivelul tubului colector într-un procent de 5% din filtratul renal, va suferi un proces de reabsorbție activă a Na, cotinuîndu-se în același timp extravazarea apei, atît prin acțiunea ADH la tub cît și datorită hipertoniei interstițiului medular. Se realizează astfel o urină hipertonă, care reprezintă cantitativ 0,5% din filtratul glomerular inițial.

La realizarea funcției de concentrație renală contribuie și factorul vascular. În vasele *recta* nu se mai menține presiunea osmotică anterioară, aceasta adaptîndu-se celei a mediului din jur. Se creează astfel un sistem de schimb contra-curent, prin care, în mod pasiv, apa și electroliții pot difuza de o parte sau alta, a capilarelor. În acest fel, între conținutul vascular și interstițial al medularei nu sînt decît foarte mici variații de presiune.

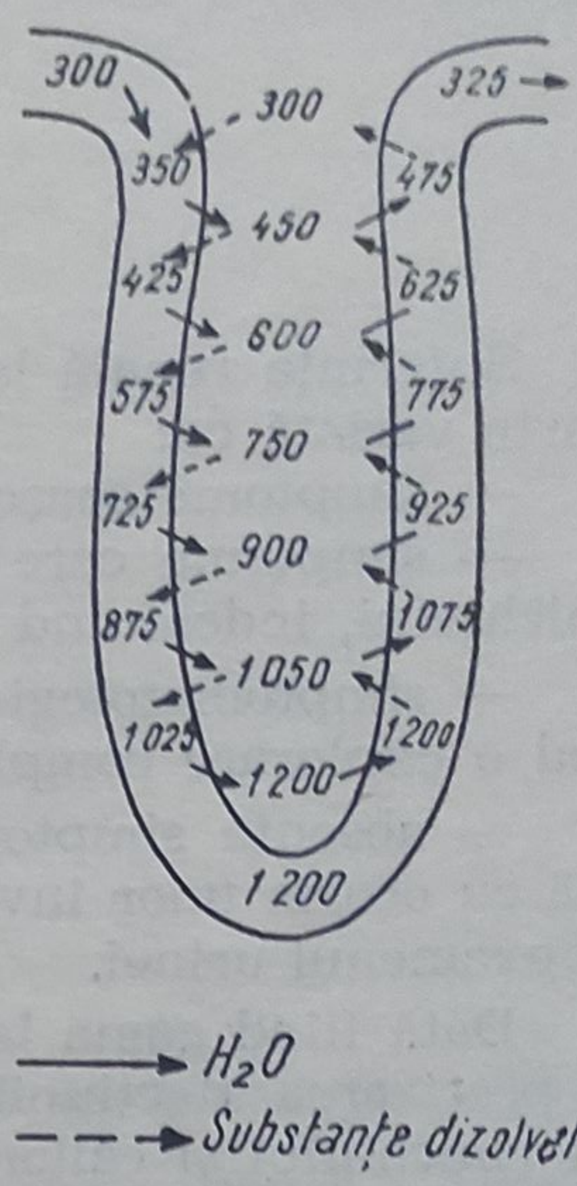


Fig. 28 — Sistemul de schimb contracurent multiplicator (după Pitts R. F.).

Variațiile densității urinare, în funcție de vîrstă

Nou-născut		*1 an*	*1—5 ani*	*5 ani—adult*
1—2 zile	*12 zile*			
1 002—1 008	1 001—1 006	1 002—1 012	1 008—1 017	1 015—1 022

D. FUNCȚIA DE REGLARE A VOLEMIEI

Rinichiul joacă un rol deosebit în reglarea volemiei. Întrucît la nivelul glomerulului se produce o filtrare de plasmă de circa 120 ml/minut, fără o reabsorbție tubulară de apă, organismul ar fi rapid spoliat de lichide.

Sintetizînd cele menționate mai sus, reamintim că reabsorbția apei se face: pasiv, urmînd reabsorbției sodiului la nivelul tubului contort proximal; sub influența ADH-ului la nivelul tubului contort distal și canalului colector.

5. EXPLORAREA RINICHILOR ŞI CĂILOR URINARE

Suferinţa renală la copil poate să îmbrace o simptomatologie clinică foarte variată ca:

— simptome caracteristice, patognomonice pentru o afecţiune renală;

— simptome care sugerează o suferinţă primară sau secundară a rinichiului, îndemnînd la o explorare amănunţită;

— simptomatologie clinică necaracteristică, neconcludentă, necesitînd o explorare completă;

— absenţa simptomatologiei clinice, suferinţa renală fiind descoperită cu ocazia unor investigaţii uzuale, dintre care primul loc este ocupat de examenul urinei.

Dată fiind gama largă de manifestări clinice a unei suferinţe renale, în precizarea afecţiunii un loc de seamă îl ocupă explorările paraclinice ale rinichiului şi căilor urinare.

Progresele făcute în nefrologie permit explorări amănunţite şi de mare fineţe, care să precizeze integritatea sau suferinţa anatomică ori funcţională a rinichiului. Dintre acestea însă, clinicianul va trebui să aleagă *o baterie de explorări „ţintite"*, pentru tipul de afecţiune pe care o prezintă copilul, întrucît epuizarea tuturor posibilităţilor teoretice de investigaţie ar constitui o risipă de timp, mare volum de muncă şi o suprasolicitare inutilă a bolnavului.

Următoarea clasificare raţională a mijloacelor de explorare s-a mai publicat şi încetăţenit la noi în ţară (tabelul IV).

TABELUL IV

Clasificarea principalelor mijloace de explorare a rinichiului şi căilor urinare

A. Explorarea modificărilor anatomice de la nivelul rinichiului şi căilor urinare:

Proteinuria
Modificările sedimentului urinar:
— Hematuria
— Leucocituria
— Cilindruria
Radiografia renală pe gol
Stratigrafia renală
Pielografia
Cistoscopia
Arteriografia renală
Venografia renală

B. Explorarea modificărilor funcţionale de la nivelul rinichiului şi căilor urinare:

1. Explorarea modificărilor funcţionale de la nivelul rinichiului:

a) Explorarea diferitelor mecanisme funcţionale renale:
— Circulaţia renală (flux plasmatic renal, flux sanguin renal, rezistenţele şi conductanţele vasculare în rinichi)
— Filtratul glomerular
— Secreţia tubulară
— Reabsorbţia tubulară
— Mecanismul de acidificare
— Mecanismul de diluţie şi concentraţie
— Probele complexe (Romeo)

b) Explorarea mecanismelor de reglare a funcţiilor renale:
— Explorarea reglării reabsorbţiei de glucoză
— Explorarea reglării reabsorbţiei de fosfaţi
— Explorarea reglării reabsorbţiei de apă
— Explorarea reglării reabsorbţiei de sare

c) Explorarea eficienţei funcţiei renale:
α) *Clearance*-ul diferitelor substanţe
β) Urina: Constantele fizice
Compoziţia chimică
γ) Sîngele: Explorarea eficienţei funcţiei renale de menţinere a izovolemiei
Explorarea eficienţei funcţiei renale de menţinere a izotoniei
Explorarea eficienţei funcţiei renale de menţinere a izoioniei
Explorarea eficienţei funcţiei renale de menţinere a izohidriei
Explorarea eficienţei funcţiei renale de menţinere a unor niveluri sanguine adecvate de cataboliţi azotaţi

2. Explorarea modificărilor funcţionale de la nivelul căilor urinare:
Măsurarea presiunilor în căile urinare

C. Explorările mixte anatomofuncţionale ale rinichiului şi căilor urinrare:

Urografia
Cromocistoscopia
Nefrograma izotopică

D. Explorările cu valoare etiologică:
Examenele bacteriologice: uroculturi, exsudat faringian, hemoculturi
Examenele biologice: inoculări la cobai
Examenele imunologice: imunofluorescenţa, titrarea antistreptolizinelor, reacţia Casoni etc.
Examenul reacţiilor biologice: VSH, leucograma, electroforeza etc.
Proba cu roşu de Congo.

I. EXAMENUL URINEI

Examenul urinei, ca cea mai simplă şi mai veche metodă de explorare, rămîne şi azi cea mai la îndemînă, furnizînd elemente foarte preţioase de diagnostic în bolile renale.

Urina va fi cercetată sub următoarele aspecte:

A. EXAMENUL MACROSCOPIC AL URINEI

În cadrul examenului macroscopic se va cerceta:

1) **Cantitatea de urină emisă în 24 ore** variază în funcţie de vîrstă.

TABELUL V

Volumul urinar. Variaţii fiziologice

1-a — 2-a zi	*A 3-a — a 10-a zi*	*A 10-a — a 60-a zi*	*2—12 luni*	*1—3 ani*	*3—5 ani*	*5—8 ani*	*8—14 ani*	*Adulţi*
20(18—45)	100—300	250—450	400—500	500—600	600—700	650—1 000	800—1 400	1 000—1 600

Cantitatea normală de urină emisă de copil se poate calcula şi după suprafaţa corporală prin formula:

$$D = \text{diureza adultului } (1\,500) \times \frac{S}{1{,}73\ m^2}$$

2) **Culoarea urinei** se apreciază într-un recipient de sticlă sau prin coloritul imprimat scutecului. În mod normal, urina are culoarea chihlimbarului, culoare dată de un pigment (urocromul), eliminat în mod normal prin urină, rezultat al metabolismului.

Faţă de culoarea obişnuită a chihlimbarului, urina poate avea în mod normal o nuanţă mai deschisă, pală şi alta mai închisă.

a) *Culoarea deschisă* se întîlneşte în cazul realizării unei diureze mărite, cum ar fi în: *administrare mare de lichide per os sau parenteral; eliminare mărită a lichidelor de edem în caz de sindrom nefrotic, glomerulonefrită acută, nefropatie cronică, insuficienţă cardiacă; diabet zaharat; diabet insipid.*

b) *Culoarea închisă* poate să fie determinată de una din următoarele cauze: *deshidratare; urină cu densitate mare; eliminarea unor cantităţi sporite de urobilinogen sau bilirubină; eliminarea unor cantităţi sporite de caroten.*

Există circumstanţe în care urina poate primi o *culoare anormală: roşie, brun-închisă, neagră, verde, bleu;* culoarea indusă de prezenţa unui pigment neîntîlnit în mod normal în urină şi care să rezulte din alimentele ingerate sau să fie un produs intermediar ori final în cursul unei afecţiuni metabolice. Deci culoarea anormală a urinei poate sugera o afecţiune generală sau renală şi consecutiv natura şi semnificaţia pigmentului.

c) *Culoarea roşie* a urinei poate fi dată de: *prezenţa sîngelui în urină,* cauzată fie de o afecţiune locală (traumatică, inflamatorie, calculoză), fie de una generală (discrazie sanguină); *hemoglobinurie; fenolftaleina* provenind din laxative; *ingestie de sfeclă roşie.*

d) *Culoarea brun-închisă sau neagră* poate să apară imediat sau după ce urina a fost expusă la aer pentru un timp mai îndelungat în: *alcaptonurie; tirosinoză; melanurie; hemoglobinurie* (paroxistică noc-

turnă, de marș, după transfuzii de sînge incompatibil); *după tratament cu antimalarice de sinteză; ingestia de semințe de Vicia Fava; anemie hemolitică.*

e) *Culoarea verde* poate fi indusă de: *prezența biliverdinei* (produs de oxidare al bilirubinei) în icterul obstructiv cronic; *eliminarea urinară de albastru de metilen; eliminarea urinară de indigo-carmin.*

f) *Culoarea albastră* poate fi dată de *prezența în urină a urocromului în cantitate mică.*

Întrucît la sugar, micțiunile au un caracter spontan și necontrolat, fapt care împiedică colectarea cu ușurință a urinei, observarea culorii imprimate scutecului imediat după micțiune sau la distanță are o mare importanță. Se recunoaște și se știe că modificările culorii urinii sînt mai greu descifrate pe scutec, dar sesizarea lor îndeamnă la investigații, la precizări.

Cel mai frecvent este decelată *culoarea roșie* a scutecului care poate traduce: hemoglobinurie; eliminări crescute de acid uric; eliminări crescute de urați; tratament cu sulfasuxidină; pigmentare prin cromobacteria *Seratia Marcescens* care se află normal în tractul digestiv. Precizarea, în acest caz, este adusă de apariția culorii la un interval de 24—36 de ore de la emisia urinii, timp în care scutecele să fi stat la o temperatură de 25—30°.

Scutecul colorat în albastru se datorește indigotinului (produs de oxidare al indicanului), semnificînd un defect în absorbția și transportul triptofanului.

3) **Mirosul urinei** poate sugera o anumită stare patologică: mirosul amoniacal se întîlnește în stază urinară cu infecții ce se însoțesc de hidroliza ureei; mirosul putrid semnifică o infecție cu floră anaerobă; mirosul de mere acre denotă o eliminare urinară de acetonă, fapt întîlnit în diabet și în vărsăturile ciclice acetonice.

B. EXAMENUL FIZICOCHIMIC AL URINEI

Dintre constantele fizice ale urinei se determină:

1. **Reacția urinei,** care în mod normal este acidă, cuprinsă între 4,8—8, cu valori medii între 5,8—7,4.

În unele stări patologice, urina poate avea reacții foarte puternic acide (diabet, insuficiență renală) sau alcaline (unele infecții urinare, perioada de resorbție a edemelor, după vărsături abundente).

pH-ul urinar este una din constantele care dau relații în legătură cu mecanismul de acidifiere renală, alături de aciditatea titrabilă (normal 50—70 mEq/zi sau 200—300 ml NaOH n/10/zi) și amoniuria (normal 10—30 mEq/zi). Determinarea pH urinar se face cu hîrtie indicator sau pH-metre, aciditatea titrabilă prin neutralizarea cu sol. NaOH n/10 în prezența bromsulfonftaleinei pînă la pH 7,4, iar a amoniuriei prin tehnica Conway.

2. **Densitatea urinară,** sau greutatea specifică urinară, conferă posibilităţi de deducţii diagnostice în afecţiunile renale. Se impune a se preciza existenţa unor valori largi ale densităţii urinare, în funcţie de alimentaţie, nivelul diurezei în cursul zilei sau nopţii, vîrstă.

TABELUL VI

Variaţiile densităţii urinare în funcţie de vîrstă

Perioada de vîrstă	*Densitatea urinară în condiţii de hidratare normală*	*Densitatea urinară în condiţii de hiperhidratare*	*Densitatea urinară în condiţii de deshidratare*
Nou-născut pînă în a 2-a zi	1 002—1 008	1 002	1 012—1 015
Nou-născut în a 12-a zi	1 001—1 006	1 001	1 008—1 010
Pînă la 1 an	1 002—1 012	1 002	1 012—1 015
De la 1 an la 5 ani	1 008—1 017	1 001	1 017—1 022
Peste 5 ani şi adult	1 015—1 022	1 001	1 030—1 035

Densitatea urinară, măsurată în diferite momente ale zilei, înregistrează valori foarte diferite, indicînd o mare supleţe în funcţia rinichiului. *Valori constant-scăzute ale densităţii urinare se întîlnesc în poliurii, valori constant ridicate în oligurii precum şi în eliminarea în cantitate mare de glucoză, proteine sau substanţe de contrast.*

Densitatea urinară se determină cu *urodensimetrul.* În unele circumstanţe este necesară o corecţie a cifrelor citite pe urodensimetru, cum ar fi: adăugarea unei unităţi de densitate pentru fiecare 3°, care depăşesc peste 15° temperatura laboratorului; scăderea unei unităţi de densitate pentru fiecare 2,5 g ‰ glucoză eliminată urinar şi 3,3 g ‰ proteine eliminate urinar.

În condiţii patologice, densitatea maximă urinară se reduce proporţional cu pierderea parenchimului renal funcţional. Astfel, la copilul mare, insuficienţa renală cronică compensată se însoţeşte de densităţi cuprinse între 1 015—1 020, în insuficienţa renală cronică decompensată se înregistrează valori sub 1 015, iar în pielonefrita cronică, nefrita interstiţială şi lezarea predominantă a tubilor distali densitatea urinară este sub 1 010. Hipostenuria şi izostenuria sînt semne de insuficienţă renală.

3. **Presiunea osmotică urinară** reflectă numărul de mOsm eliminaţi într-un eşantion de urină sau în decurs de 24 ore. În mod normal, la copilul mare, în condiţiile unui regim echilibrat se elimină 1 200 mOsm/ /24 h.

Determinarea presiunii osmotice se face cu metode indirecte, prin măsurarea punctului de îngheţare a urinii sau a rezistivităţii urinii la trecerea unui curent electric.

TABELUL VII

Principalele constante urinare la copil

Substanța	*Valori*	*Unități de măsură*
Acid uric	20—35	mg/kg/zi
Aldosteron	2— 6	μg/zi
Aminoacizi	1 lună =5—7 6 luni =5—7 1 an =4—5 adult =1,5—3	mg/azot amoniacal/kg/zi
Azot amoniacal	5—25	mg/amoniac/kg/zi
	1—3	mEq/kg/24 h
Aciditate titrabilă	1—2	mEq/kg/24 h
Calciu	1—5	mg/kg/24 h
Ionogramă	Sugar / Copil Na 30 / 120—200 Cl 40 / 120—250 K 15 / 45—75 P 0,8—3,2 / 60—80 mEq/kg	mEq/l
Ureea	Sugar 0,10—0,25 Copil mic 0,15—0,50 Copil mare 0,15—0,50	g ‰
Creatinina	Sugar 2,5—5 Copil 4—10 Adult 5—12	mg ‰
*p*H	5,5—6,5	

Între densitatea și osmolaritatea urinară nu există totdeauna o corespondență perfectă, se admite însă ca la o densitate de 1 010 corespunde o osmolaritate de 300 mOsm iar la o densitate de 1 020 o osmolaritate de 900 mOsm.

*

Privind constantele chimice urinare, interesează *compoziția normală a urinii și modificările patologice ale acestei compoziții.*

Elementele anormale urinare, avînd semnificație patologică, se pot datora unor cauze ca:

— *leziuni glomerulare*, ce determină alterarea filtrului, cu trecerea în urina primitivă a unor substanțe care în mod normal nu străbat filtrul (*proteine*);

— *leziuni tubulare*, cu apariția în urină a unor substanțe străine compoziției urinare, prin defect de resorbție (*glucoză*);

— *boli metabolice*, avînd drept consecință formarea unor cataboliți anormali, a căror eliminare se face prin urină *(corpi cetonici, galactonurie, acid homogentisinic*);

— *afecțiune hepatobiliară (pigmenți și săruri biliare);*

— *boli de sînge (hemoglobinurie, albumină Bence Jones);*

— *aport exogen de substanțe* (medicamente).

C. EXAMENUL MICROSCOPIC AL URINEI (SEDIMENTUL URINAR)

Sedimentul urinar constituie unul din elementele urinei care are o valoare deosebit de mare în interpretarea bolilor rinichiului și căilor urinare. Pentru a obține date cît mai corecte, se vor respecta următoarele condiții:

— urina de cercetat va fi obținută după o prealabilă toaletă a organelor genitale, cu recoltare din mijlocul micțiunii, înlăturîndu-se astfel contaminarea cu elemente citologice de origine vaginală sau uretrală;

— se preferă pentru cercetare, urina recoltată din prima micțiune de dimineață, întrucît are bogăția cea mai mare de elemente ce compun sedimentul urinar;

— urina recoltată va fi supusă unei centrifugări la 2 000 ture și examinată apoi la microscop între lamă și lamelă.

Elementele figurate care pot fi evidențiate în urină sînt: eritrocite, leucocite, celule epiteliale, cilindri, celule de tip special, cristale și microbi.

Asupra sedimentului urinar se pot face aprecieri calitative și cantitative.

1) **Aprecierile calitative.** Se referă la tipul de element aflate în sediment ca:

— *Eritrocitele*, care dovedesc existența unui proces patologic la nivelul rinichiului sau căilor urinare. Se află în mod obișnuit, într-o can-

titate de 1—2 elemente pe cîmp. Examenul sedimentului urinar permite o apreciere asupra sediului hematuriei. Dacă eritrocitele apar decolorate, deformate și cu conturul șters, însoțindu-se de proteinurie și cilindrurie în care predomină cilindrii hematici, traduc o leziune a filtrului glomerular. Prezența unor eritrocite de formă și colorație normală semnifică o hematurie cu sediul sub nefroni.

— *Leucocitele*, prezente în mod normal între 1—5/cîmp, prin depășirea acestor cifre sugerează o infecție sau inflamație.

— *Celulele epiteliale*, a căror abundență are semnificația unei inflamații catarale și descuamative a epiteliului renal sau căilor urinare. Forma acestor celule indicînd sediul de proveniență furnizează relații privind zona afectată. Astfel, celulele epiteliale renale însoțite de cilindri indică o inflamație renală, cele de tip pavimentos provin din uretere sau vezică, celulele în rachetă sînt specifice vezicii urinare iar cele cilindrice uretrei posterioare.

— *Cilindrii* iau naștere în segmentele distale ale nefronului, mulînd forma acestuia. Nu se întîlnesc în sedimentul urinar al persoanelor sănătoase, prezența lor necesită o interpretare atentă știind că sugerează și semnifică adesea o suferință a parenchimului renal, fără valoare patognomonică, menționînd că par a fi sateliți proteinurici, indiferent de natura sa.

Cilindrii au fost subîmpărțiți, la rîndul lor, în cilindri necelulari și celulari.

Cilindrii necelulari se formează prin precipitarea proteinei în funcție de: concentrația și natura albuminei, concentrația osmotică a urinii, concentrația ionilor de hidrogen. Ca varietăți ale cilindrilor necelulari amintim:

— Cilindrii hialini se formează prin precipitarea proteinelor în urina acidă. Au o semnificație identică cu cea a proteinuriei de origine renală.

— Cilindrii grăsoși sînt formați din lipoizi, colorîndu-se cu Sudan III. Se întîlnesc în sindromul nefrotic.

— Cilindrii ciroși provin din cilindrii celulari degenerați.

— Cilindrii pigmentari au o semnificație cu totul particulară; prezentîndu-se ca cilindri hemoglobinici indică o hemoliză cu hemoglobinurie sau o hematurie, cilindrii mioglobinici traduc o mioglobinurie iar cilindrii bilirubinemici sînt întîlniți în procesele de hepato-nefrită.

Cilindrii celulari iau numele celulelor care predomină și au semnificații mai precise. Ca varietăți amintim:

— Cilindrii eritrocitari, formați prin aglutinarea hematiilor, dovedind că hematuria este glomerulară. Se întîlnesc în glomerulonefrite acute sau cronice.

— Cilindrii leucocitari, formați prin aglutinarea leucocitelor, trădează existența unui proces inflamator parenchimatos, cel mai adesea o pielonefrită.

— Cilindrii epiteliali, întîlniţi în afecţiuni tubulare, sînt formaţi prin descuamarea celulelor epiteliale tubulare.

Cristalele sub formă de carbonaţi, fosfaţi, oxalaţi, acid uric, prezente în sedimentul de urină, pot avea una din următoarele cauze: reducerea cantităţii de urină formată şi emisă, avînd drept consecinţă o concentraţie mai mare de substanţe eliminate într-un volum mai mic de lichide; dietă dezechilibrată, cu un aport în exces de viscere, spanac, făinoase, cacao, ciocolată. Prezenţa repetată de cristale, în absenţa unei diete dezechilibrate şi a oliguriei ridică suspiciunea litiazei, invitînd la investigaţii suplimentare în această direcţie (proba cristaluriei provocată, urografie, investigaţii metabolice).

Microbii, prezenţi în sedimentul urinar, ridică problema existenţei unei infecţii pielo-ureterale, reclamînd efectuarea unor investigaţii suplimentare, cum ar fi: cercetarea sedimentului după executarea unei colorаţii pentru microbi, urocultura, numărătoarea de germeni.

Recoltarea urinii necesită condiţii speciale, pe care le vom detalia la examenul cantitativ.

2) **Aprecierile cantitative.** Se referă la numărul de elemente întîlnite în sedimentul urinar.

Necesităţi de ordin clinico-evolutiv ale unor nefropatii, au reclamat introducerea unor mijloace de apreciere cantitativă a elementelor patologice din sedimentul urinar. Astfel de tehnici au fost imaginate de Posner (1911), Addis (1925) şi perfecţionate de Hamburger şi colab. (1950), precum şi de Stansfeld şi Webb (1953).

Importantă pentru anumite circumstanţe patologice este aprecierea cantitativă a unor elemente cum ar fi: *eritrocitele, leucocitele, cilindrii.*

Tehnica este simplă, desfăşurîndu-se pe durata a 3 ore. Bolnavul urinează dimineaţa, înainte de începerea probei, apoi rămîne la pat pe toată durata desfăşurării investigaţiei. La sfîrşitul acestei perioade bolnavul îşi goleşte întreaga cantitate de urină (dacă între timp simte nevoia de a urina, se vor păstra şi urinile emise înainte de scurgerea celor 3 ore), făcîndu-se o apreciere riguroasă a cantităţii de urină produsă în cele 3 ore. Volumul de urină înregistrat se împarte la 180, avînd astfel cantitatea de urină eliminată într-un minut. Se iau 10 ml din urina emisă, se centrifughează timp de 5 minute la o turaţie de 2 000/minut, după care 9 ml sînt scoşi cu atenţie, rămînînd 1 ml care se agită pentru omogenizare, după care se numără în celula de numărători hematologice. Rezultatele se dau în număr de elemente pe minut.

Redăm mai jos un tabel cu constantele normale ale eliminărilor urinare, în cadrul determinărilor cantitative celulare.

TABELUL VIII

Valorile eliminării normale de elemente celulare în urină pe minut

Eritrocite	*Leucocite*	*Cilindri*
0—2 000	0—2 000	1—20

II. PROBELE FUNCȚIONALE RENALE

Probele funcționale renale, explorează modul în care rinichiul își îndeplinește funcțiile sale. Studiul funcției renale se poate face:

1. *Indirect*, apreciind global rezultatele finale ale activității renale prin:

a — *aprecierea variațiilor proprietăților fizice și a compoziției chimice a urinei;*

b — *urmărirea menținerii diferitelor homeostazii din sînge, concentrația produșilor de catabolism azotat, izotonia, izoionia, izohidria, izovolemia.*

2. *Direct*, cercetînd separat fiecare mecanism prin care rinichiul își realizează funcția sa, ca: *fluxul plasmatic renal; filtratul glomerular; reabsorbția tubulară a diferiților produși din urina primitivă; secreția activă; mecanismul de acidifiere urinară; mecanismul de diluție și concentrație.*

A. PROBE INDIRECTE

1) **Proprietățile fizice și compoziția chimică a urinii** stabilite cu ocazia explorării renale vor fi comparate cu tabelele cuprinzînd valorile normale.

2) **Investigarea mecanismelor homeostazice** implică:

a) *Studiul concentrației produșilor de catabolism azotat.* Se face prin dozarea unor fracțiuni ale azotului neproteic din sînge, cum ar fi:

— *Acidul uric*, se află normal în concentrație de *20—35 mg ‰ la sugar și 30—60 mg ‰ la copilul mare și adult.* Valori crescute se înregistrează în insuficiența renală, dar și într-o serie de boli extrarenale, cum ar fi hemolize, leucoze, glicogenoze, hipoparatiroidie. Proba de încărcare cu acid uric exogen cu urmărirea eliminării renale precum și calcularea Tm diferențiază hiperuricemia renală de cea extrarenală;

— *Ureea*, ale cărei valori normale sînt de *0,10—0,25 g ‰ la sugari și copilul mic, 0,15—0,35 g ‰ la copilul mare și 0,15—0,50 g ‰ la adult.* Valorile ureei sanguine depășesc această limită în insuficiența renală precum și într-o serie de cauze extrarenale. Dintre acestea din urmă sînt demne de menționat hipercatabolismul proteic (6,25 g proteine cataboli-zate dau 2,2 g uree, ceea ce corespunde la 1 g azot ureic), stările toxice, șocul, atrepsia;

— *Creatinina*, care este un indicator mai fidel al insuficienței renale, nefiind influențată de aportul alimentar, diureză, eforturi fizice. Valorile normale ale creatininemiei sînt de *2,5—5 mg ‰ la sugar, 4—10 mg ‰ la copil și 5—12 mg ‰ la adult.*

b) *Aprecierea funcției renale de menținere a izotoniei.* Se referă la *determinarea valorile presiunii osmotice* plasmatice, a cărei valori normale sînt de 290—131 mOsm/l. Insuficiența renală se însoțește de modificări ale acestei presiuni, fapt ce se explică printr-o acumulare de produși de catabolism azotat sau o tulburare a eli-

minărilor hidroelectrolitice. Determinarea presiunii osmotice plasmatice se poate face prin:

— *metode directe*, care necesită aparatură specială de tip Bourdillon sau Baldie-Johnson;

— *metode indirecte* prin:

— determinarea conductibilității și rezistenței electrice a plasmei cu ajutorul punții Kohlrausch (normal 72 ω/cm/cm² la 37°);

— determinarea punctului crioscopic cu ajutorul termometrului Beckman (normal — 0,55 la — 0,56 valorile sub — 0,55 indicînd hipotonie plasmatică, cele peste — 0,56 hipertonie plasmatică).

c) *Aprecierea funcției renale de menținere a izoioniei* se face determinînd valorile electroliților din plasmă și urină și comparîndu-le cu valorile normale.

TABELUL IX

Compoziția ionică a plasmei în mEq/litru

Cationi		*Anioni*	
Na^+	=142 mEq/l	Cl^-	=103 mEq/l
K^+	= 5 mEq/l	CO_3H^-	= 27 mEq/l
Ca^{++}	= 5 mEq/l	PO_4H^{--}	= 2 mEq/l
Mg^{++}	= 3 mEq/l	SO_4^{--}	= 1 mEq/l
		Acizi organici	= 6 mEq/l
		Proteine	= 16 mEq/l

Compoziția ionică a urinii în mEq/litru

Cationi		*Anioni*	
Na^+	=120—190	Cl^-	=120—190
K^+	= 40— 50	PO_4^{--}	= 25—30
Ca^{++}	= 7— 10	SO_4^{--}	= 20—30
Mg^{++}	= 8		

Este cunoscut rolul rinichiului în menținerea concentrației ionilor. Abaterile de la valorile normale, excluzînd tulburările digestive sau hormonale, sugerează o suferință renală.

d) *Aprecierea funcției renale de menținere a izohidriei* se face prin studiul echilibrului acidobazic. Întrucît în organism, în cursul proceselor metabolice, se formează în permanență acizi, organismul caută să mențină în limite cît mai strînse pH. Acest lucru este posibil printr-un mecanism dublu fizicochimic; prin substanțele tampon și fiziologic — prin organele de eliminare — plămîni, rinichi, intestin, ficat, piele.

Într-o producție mărită de hidrogen ioni intervin toate verigile arătate mai sus, dar prin faptul că atît sistemele tampon cît și posibilitățile de compensare respiratorie pot fi epuizate, rinichiului îi revine un rol central în eliminarea H^+.

Aprecierea rolului rinichiului în menținerea izohidriei se face prin studiul pH și constantelor Astrup din sînge, precum și a pH și acidității titrabile din urină.

e) *Aprecierea funcției renale de menținere a izovolemiei* se face prin determinarea volumului circulant cu substanțe colorante ca: albastru Evans, albastru Geigy, roșu de Congo. Metoda nu a intrat în practica curentă întrucît este laborioasă și este grevată de erori prin participarea unor numeroși factori extrarenali ce survin în determinarea volumului circulant.

B. PROBE DIRECTE

Realizarea funcției renale globale se face prin punerea în joc, concomitent, a unor mecanisme ca: *irigație renală satisfăcătoare, filtrare glomerulară, reabsorbție tubulară, secreție activă, mecanism de acidifiere și mecanism de diluție și concentrație.*

Prin cunoștințele dobîndite pînă azi, a devenit posibilă cercetarea cantitativă a fiecăruia din aceste mecanisme.

Pentru o apreciere cît mai exactă a parametrilor și evitarea erorilor este necesară îndeplinirea unor condiții ca:

— realizarea unei diureze bune, peste 2 ml/min.;

— evacuarea completă a urinii vezicale la recoltarea fiecărei probe de urină;

— menținerea unei poziții de repaus la pat în tot cursul executării probelor funcționale;

— calcularea precisă a dozei de substanță de administrat;

— raportarea rezultatelor la suprafața ideală: *clearance* corectat = *clearance* $\times \frac{S}{1{,}73\ m^2}$, în care S exprimă suprafața reală a bolnavului, calculată după nomogramă.

Probele funcționale renale se bazează pe principiul *clearance*-ului, care reprezintă volumul de plasmă exprimat în mililitri, depurat de o substanță în interval de 1 minut. Se calculează după formula

$$C = \frac{U \times V}{D}$$

în care:

U = concentrația urinară a substanței în mg/ml;
V = volumul urinar/minut în ml;
P = concentrația plasmatică a substanței, exprimată în mg/ml.

Rinichiul se comportă în mod diferit față de unele grupuri de substanțe ca:

— Substanțe eliminate total printr-o singură trecere circulatorie la rinichi (PAH, diodrast). *Clearance*-ul acestor substanțe exprimă fluxul plasmatic renal.

— Substanțe filtrate la nivelul glomerulului, fără să sufere un proces de reabsorbție sau de secreție la nivelul tubului. *Clearance*-urile lor exprimă valoarea filtratului glomerular.

— Substanțe care filtrate la nivelul glomerulului suferă un proces de transport la nivelul tubului (resorbție sau secreție).

Aprecierea cantitativă a substanţelor reabsorbite se poate face după formula T=P×F—U×V iar a celor secretate după formula T=U×V——P×F, în care P=concentraţia plasmatică a substanţei exprimată în mg/ml; F=filtratul glomerular exprimat în ml/min.; U=concentraţia urinară a substanţei exprimată în mg/ml; V=volumul urinar exprimat în ml/minut.

Pentru aprecierea capacităţii maxime de transport tubular (Tm) se foloseşte formula Tm=P×F—U×V.

1) **Explorarea fluxului plasmatic renal.** Fluxul plasmatic renal se determină prin *clearance*-ul *acidului paraaminohipuric (PAH)* care se efectuează astfel:

— se administrează copilului la ora 8 dimineaţa o cantitate de 20 ml lichid/kg corp pentru a obţine o bună diureză;

— se recoltează urina vezicală şi 10 ml sînge pe fluorură de sodiu;

— se administrează intravenos 2 ml PAH 20%, după care pe acelaşi ac se instalează o perfuzie cu 8 ml PAH 20% în 500 ml glucoză 10%, cu un ritm de 4 ml/minut (80 picături);

— se recoltează la o oră şi la 2 ore toată urina vezicală şi prize de sînge de cîte 10 ml pe fluorură de sodiu, în care se dozează cantitatea de PAH.

Normal, fluxul plasmatic renal este de 500—600 ml/min., valori sub 400 ml/minut se consideră patologice.

2) **Explorarea filtratului glomerular.** Determinarea filtratului glomerular se face prin măsurarea *clearance*-ului unui grup de substanţe care se elimină exclusiv prin filtrare glomerulară, fără să fie antrenate în procesul de resorbţie sau de secreţie. Ca să corespundă acestei cerinţe se impune ca substanţele să îndeplinească următoarele condiţii:

— să nu sufere un proces de metabolizare în organism;

— să nu se fixeze de proteinele plasmatice;

— să nu pătrundă în celule şi hematii.

Nu există substanţe ideale, care să îndeplinească integral aceste condiţii. Cele care servesc la măsurarea filtratului glomerular sînt: creatinina endogenă, inulina, manitolul, hiposulfitul de sodiu. Dacă primele două sînt supuse în exclusivitate filtrării glomerulare, ultimele două suferă şi un proces de reabsorbţie pasivă la nivelul tubilor. Aceasta explică şi diferenţele valorilor filtratului glomerular, în funcţie de substanţa utilizată.

Oricare ar fi substanţa utilizată în determinarea filtratului glomerular, din punct de vedere tehnic se vor respecta următorii timpi:

— evacuarea completă a urinei vezicale, dimineaţa, înainte de începerea probei;

— administrarea unei cantităţi de lichid care să permită realizarea unei diureze de 2 ml/minut;

— injectarea substanţei de lucru (manitol, inulină, tiosulfit) cu menţiunea că la determinarea *clearance*-ului şi creatininei endogene nu se injectează nimic;

— recoltarea a două probe de urină la interval de 3 ore una de alta şi a unei prize de sînge la mijlocul acestui interval;

— se dozează substanţa în sînge şi urină şi se calculează *clearance*-ul după formula $C=\frac{U\times V}{P}$ pentru fiecare perioadă în parte, făcîndu-se apoi media celor două valori obţinute.

Mărimea filtratului glomerular variază cu vîrsta (Tabelul X)

Valorile normale ale filtratului glomerular (clearance-ul inulinei)

	Adulți			Nou-născut	Sugar	Copil	Prematuri	
	Bărbați	Femei	Grupe mixte				3—21 de zile	35—75 de zile
Clearance-ul inulinei (ml/minut)	131,0±21,5	114,0±12,8	122.0±13,2	51 (38,2—55,5)	52	116,6	47,8	76,4

Filtratul glomerular la sugarul de diferite vîrste

Vîrsta (în zile)	Filtratul glomerular (ml/minut)		Vîrsta (în zile)	Filtratul glomerular (ml/minut)		Vîrsta (în zile)	Filtratul glomerular (ml/minut)	
	Corectat la 1,73 m²	Valori absolute		Corectat la 1,73 m²	Valori absolute		corectat la 1,73m²	valori absolute
2	43	5,16	61	63	11,4	190	127,5	19,2
7	47	6,28	63	69	10,9	216	52	12,7
10	58	7,51	75	62	11,0	223	94	22,9
14	37	5,37	81	73	11,2	225	114,5	28,9
15	50	7,0	101	71	10,1	229	134	32,0
19	61	7,23	108	70	12,1	232	97	23,7
20	32	4,11	118	50	7,1	268	69	18,3
22	55	6,61	137	96	21,5	275	124	32,11
54	84	11,8	138	78	17,5	314	96	22,9
55	65	8,9	181	94	15,9	356	124	28,6

Valorile scăzute ale filtratului glomerular se pot datora unor condiţii fiziologice (scăderea diurezei, regim hiposodat, efort fizic, teamă) sau unor condiţii patologice (unele nefropatii glomerulare, stare de şoc, intoxicaţii, deshidratare, comă, insuficienţă cardiacă).

Experienţa clinică a arătat că scăderea filtratului glomerular la 15—20 ml/min. nu influenţează prea mult durata de viaţă a bolnavilor, pe cînd valori sub 10 ml/min. întunecă mult prognosticul, supravieţuirea fiind de scurtă durată.

3) **Reabsorbţia tubulară a diferiţilor produşi din urina primitivă.** Studiul reabsorbţiei tubulare a unor substanţe necesită tehnici de încărcare, recoltare şi dozare foarte precise, implică cunoaşterea unor factori de eroare ce pot influenţa veridicitatea rezultatelor şi, în ultimă instanţă, sînt suficient de laborioase, necesită prelevări repetate de sînge şi urină. De aceea, determinarea reabsorbţiei substanţelor din urina primitivă nu a intrat în explorarea curentă, de rutină a bolnavilor şi se efectuează în situaţii particulare.

a. — *Reabsorbţia tubulară a glucozei* se studiază cu scopul de a identifica un diabet renal, cît şi pentru a estima masa tubulară antrenată în procesul de reabsorbţie. Există posibilitatea de a aprecia, pe de o parte, pragul renal al apariţiei glicozuriei şi, pe de altă parte, transportul maxim tubular. Pentru corectitudinea acestor determinări se impune respectarea următoarelor condiţii:

— dozarea glucozei în sînge şi urină să se facă prin tehnici cît mai precise, de preferinţă prin metoda Nelson-Somogyi sau glucozo-oxidazei;

— dozarea glicemiei să se facă în plasmă şi nu în sîngele total, de preferinţă prin recoltare din arteră sau capilar şi nu din venă;

— recoltarea urinii să se facă la intervale de timp riguros respectate iar golirea vezicii să se facă complet;

— perfuzia de glucoză să se facă cu un debit regulat.

α) *Determinarea pragului renal de eliminare a glucozei comportă următoarea tehnică:*

— Se determină glicemia şi glicozuria.

— Se instalează o perfuzie timp de o oră, cu soluţie de glucoză 30% în cantitate de 100 ml la 1,73 m^2, urmărindu-se în acest interval, din 15 în 15 minute, nivelul glicemiei. Concomitent, din 15 în 15 minute, dar la jumătatea intervalului dintre prizele de sînge, se recoltează toată cantitatea de urină, în care se face dozarea glucozei.

În mod obişnuit, glucoza este eliminată prin urină la o glicemie de 180 mg %.

— Dacă glicemia *à jeun* normală se însoţeşte de glicozurie, bolnavul nu va mînca în cursul zilei, procedîndu-se la recoltarea din oră în oră a unor prize de sînge şi urină, în care se va doza glucoza. Se obţine în acest fel pragul de dispariţie a glicozuriei.

β) *Măsurarea Tm a glucozei.* Tm reprezintă cantitatea maximă de glucoză reabsorbită de sistemul tubular renal în condiţiile realizării unei glicemii mai mari de 500 mg%. În mod normal capacitatea maximă de transport tubular este de 380 mg/minut.

Au fost imaginate mai multe tehnici de determinare a Tm a glucozei.

— *Determinarea Tm în condiţiile unei glicemii stabile* comportă următorii timpi:

— *instalarea unei perfuzii de glucoză de 40%* în cantitate de 250 ml/1,73 m^2 cu realizarea rapidă a unei glicemii mai mari de 500 mg%, urmată de:

— *menținerea nivelului glicemiei peste 500 mg%* prin continuarea perfuziei în ritm de 1,5 ml/min/1,73 m^2, 20 de minute, timp în care se colectează două prize de urină la intervale precise de cîte 10 minute, din care se dozează atît glucoza cît și creatinina. La același interval de timp de 10 minute, dar la mijlocul perioadei dintre prizele de urină, se va doza în sînge glucoza și creatinina;

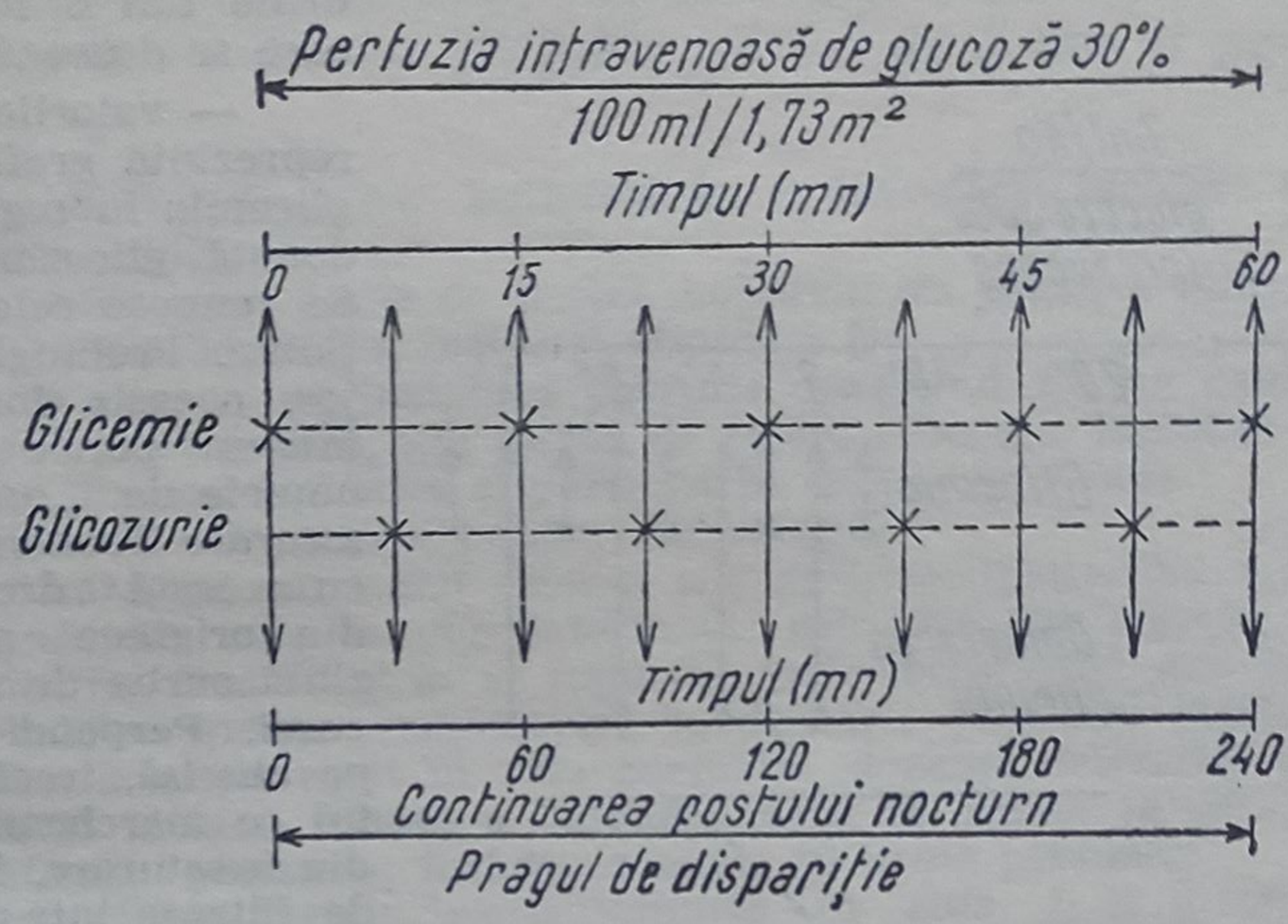


Fig. 29 — Tehnica determinării pragului renal de eliminare a glucozei.

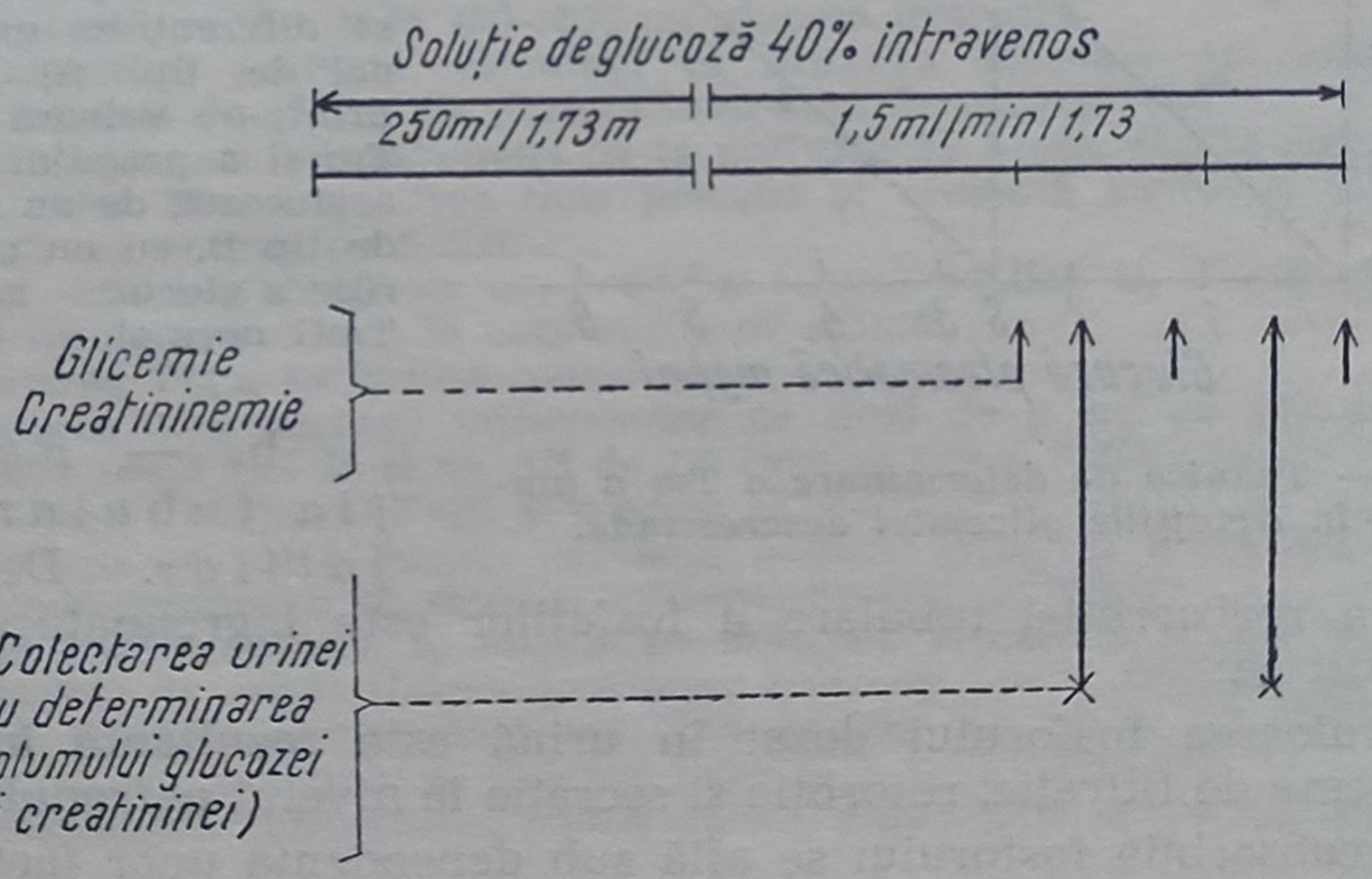


Fig. 30 — Tehnica de determinare a Tm a glucozei în condițiile glicemiei stabile.

— *se calculează Tm al glucozei în cele 2 perioade,* după formula TmG=Clcrt PG — UGV, în care: Clcrt=clearance la creatinină, PG=glicemia în mg/ml, UG=glucoza în urină în mg/ml, V=debitul urinat în ml/min.

— *Determinarea Tm în condițiile unei glicemii descrescînde* comportă următorii timpi:

— bolnavul *à jeun*, culcat în pat, va lua per os 0,9 g/kg glucoză, dizolvată în apă;

— după o jumătate de oră se instalează o perfuzie de glucoză 30% în ritm de 7 ml/minut timp de 20 de minute, după care se opreşte perfuzia;

— după un interval liber de 8 minute, se recoltează 4 prize de sînge şi urină din 8 în 8 minute, în care se dozează glucoza;

— valorile obţinute se reprezintă grafic, pe abscisă glicemia în mg/ml, iar pe ordonată glicozuria în mg/min. Se reunesc cele 4 puncte obţinute. Prelungind dreapta în jos, aceasta întretaie abscisa într-un punct care a primit numele de *„pragul mediu de saturare Govaerts"*. O paralelă cu această dreaptă pornind din originea axelor reprezintă curba de filtrare a glucozei. Perpendiculara trasată pe abscisă, trecînd din punctul ce marchează pragul mediu de saturare, întretaie curba de filtrare într-un punct, din care trasarea unei perpendiculare pe ordonată dă TmG.

Determinarea pragului de apariţie a glucozei în urină şi a TmG a permis lui Reubi să diferenţieze un diabet renal de tip A, caracterizat printr-o valoare scăzută a Tm şi a pragului de apariţie a glucozei, de un diabet renal de tip B, cu un prag de apariţie a glucozei scăzut şi un TmG normal.

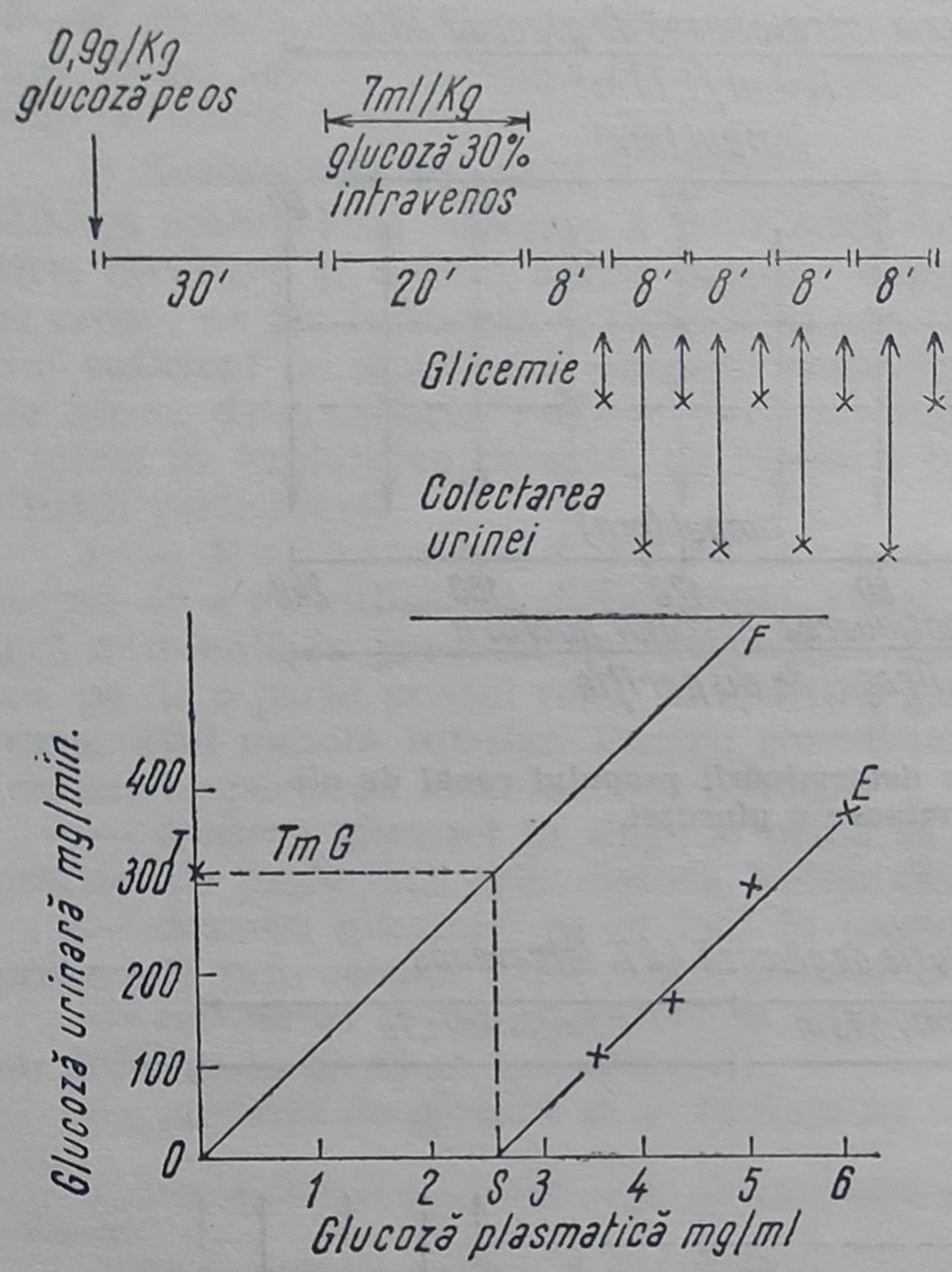


Fig. 31 — Tehnica de determinare a Tm a glucozei în condiţiile glicemiei descrescînde.

b. — *Reabsorbţia tubulară a fosfaţilor.* Determinarea corectă a reabsorbţiei tubulare a fosfaţilor este îngreunată de o serie de condiţii ca:

— valoarea fosforului dozat în urină este rezultanta interacţiunii unor procese de filtraţie, resorbţie şi secreţie la nivelul nefronului;

— reabsorbţia fosforului se află sub dependenţa unor factori numeroşi ca: aportul alimentar sau parenteral de vitamină D; aportul alimentar de fosfor; activitatea paratiroidelor; funcţia tubulară. Toţi aceşti factori se intercondiţionează.

Cu condiţia realizării unui aport normal de vitamină D şi de fosfor, reabsorbţia tubulară a fosforului rămîne influenţată numai de doi factori: activitatea paratiroidelor şi funcţia tubulară. De aceea creşterea valorii fosforului urinar poate fi pusă pe seama unei hiperparatiroidii, fie

pe a unui diabet renal fosfaturic. Diferenţierea acestor două entităţi se face prin măsurarea valorilor fosfaturiei înainte şi după perfuzia intravenoasă cu calciu. Calciul administrat în perfuzie are un efect de blocare asupra paratiroidelor.

În determinarea reabsorbţiei tubulare a fosfaţilor se pot utiliza două tehnici, separat sau succesiv: perfuzia calcică de 3 ore şi perfuzia calcică de 12 ore.

α) *Perfuzia calcică de 3 ore.* Bolnavul va fi investigat biologic timp de 3 zile, după următoarea tehnică:

— pe parcursul celor 3 zile de probă, bolnavul va primi o alimentaţie ce conţine cantităţi normale de calciu, fosfor şi vitamina D;

— în ziua a II-a se va instala o perfuzie conţinînd 15 mg calciu/kg/corp sau 500 mg/m^2 suprafaţă corporală, sub formă de calciu gluconic, înglobat în 250—500 ml ser fiziologic sau glucoză izotonică şi perfuzat în decurs de 3 ore;

— ziua I şi a III-a vor servi pentru comparaţie;

— se recoltează, pe parcursul celor 3 zile de investigaţie, din 3 în 3 ore, prize de sînge şi urină, din care se vor determina: *calcemia, fosfatemia, creatininemia, calciuria, fosfaturia, creatininuria* şi *raportul fosfor/creatinină din urină.*

Perfuzia calcică induce următoarele modificări; calcemia creşte de la 15 la 30 mg ‰; calciuria creşte mult în ziua perfuziei (dozarea calciuriei pe 24 ore permite a aprecia şi fixarea osoasă a calciului care se ridică la 50—75%); fosfatemia creşte la sfîrşitul perfuziei; fosfaturia scade în urma perfuziei.

Studiul raportului fosfaturie/creatininurie în ziua I şi a III-a permite a aprecia eliminarea urinară de fosfor şi modificarea suferită în urma perfuziei calcice.

β) *Perfuzia calcică de 12 ore* se bazează pe aceleaşi principii şi aceeaşi metodologie.

— Se pregăteşte o perfuzie care să conţină 1 500 mg gluconat de calciu pe m^2 suprafaţă corporală, conţinuţi în 450—500 ml glucoză izotonică.

— Se instalează perfuzia, calculînd ca întreaga cantitate de lichid să fie perfuzată în interval de 12 ore. Se preferă intervalul dintre ora 9—21.

— Se urmăresc aceiaşi parametri ca la perfuzia de 3 ore, făcînd recoltările pe toată durata celor 24 ore în ziua care precede şi urmează perfuziei şi pe două intervale de 12 ore în ziua perfuziei.

Există şi alte modalităţi de explorare a rolului tubilor în transferul fosfaţilor, care însă nu au intrat încă în explorările de rutină.

γ) *Măsurarea Tm a fosforului* constă din:

— Instalarea unei perfuzii intravenoase pe timp de 3 ore cu 250 ml/1,73 m^2 soluţie de fosfat sodic 0,15 M şi un pH de 7,4 care să ridice fosfatemia la 100 mg/ml. Soluţia va conţine 4 părţi PO_4Na_2H şi o parte PO_4NaH_2.

— Colectarea pe toată durata perfuziei a unor prize de urină din 30 în 30 minute şi a unor eşantioane de sînge la mijlocul fiecărei perioade.

— Pe un sistem de axe, se înscrie pe ordonată fosfaturia în mg/min., iar pe abscisă fosfatemia în mg/l. Unirea punctelor obţinute sau o dreaptă, a cărei înclinare indică filtrarea glomerulară, pe cînd poziţia ei indică Tm al fosforului.

Valorile Tm ale fosforului se situează între 2—5 mg/ml/1,73 m^2.

Proba explorează concomitent cuplul rinichi-paratiroidă, fiind influenţat şi de vitamina D.

Δ) *Cercetarea absorbţiei tubulare a fosforului sub influenţa aportului alimentar.* Se ştie că la copiii sănătoşi, aportul alimentar de fosfor influenţează reabsorbţia acestuia la nivelul tubului renal. În condiţiile unui aport mărit de fosfor prin alimentaţie, reabsorbţia acestuia la nivelul tubului renal este scăzută, pe cînd un aport scăzut în fosfor măreşte reabsorbţia tubulară.

Dacă la un nefropat, această adaptare renală se produce, reabsorbţia fosfaţilor se face în condiţii normale.

Pentru a ne putea da seama de coeficientul de reabsorbție tubulară a fosforului, se vor face determinări la un regim sărac în fosfor cît și la unul foarte bogat.

ω) *Măsurarea acțiunii parathormonului exogen asupra reabsorbției tubulare a fosforului.* Proba determină sensibilitatea tubului renal la acțiunea parathormonului extern, făcînd prin aceasta o diferențiere între hipoparatiroidie și pseudohipoparatiroidie.

Ea se execută în următoarea secvențialitate:

— bolnavul va fi supus unui regim sărac în fosfor timp de 3—5 zile;

— se injectează, pe cale intramusculară, hormon paratiroidian în doză de 150 USP/m^2, în momentul de maximă fosfaturie dinainte de masă, moment determinat prin studiul unui ciclu al fosfaturiei în ziua precedentă;

— se studiază timp de 3 zile, din care una înainte și alta după injecția de hormon, fosfaturia, coeficientul de reabsorbție tubulară a fosforului, raportul urinar fosfor-creatinină și calcemie.

c. — *Reabsorbția tubulară a aminoacizilor.* Aminoacizii conținuți în urina primitivă ca rezultat al trecerii lor prin filtrul glomerular, sînt resorbiți la nivelul tubului într-un procent de 97—99% printr-un proces activ.

Indici orientativi privind reabsorbția aminoacizilor se pot obține prin dozarea aminoacizilor totali din urină, precum și prin separarea lor cromatografică comparativă din sînge și urină.

Evaluarea riguroasă a resorbției aminoacizilor și calcularea Tm se lovește în practică de foarte multe greutăți legate atît de tehnică, cît și de factorii de eroare. Se admite însă că în condiții normale *clearance*-ul unor aminoacizi atinge următoarele valori:

— pînă la 1 ml/min pentru: alanină, prolină, valină, leucină;

— între 1—2 ml/min în cazul lizinei, argininei, serinei, treoninei, tirozinei, fenilalaninei și acidului glutamic;

— 2 ml/min pentru cistină și glutamină;

— între 5—10 ml/min pentru glicină și histidină.

d. — *Reabsorbția tubulară a sodiului.* Sodiul este supus la nivelul tubului renal unui proces de reabsorbție activă și nelimitată de un Tm.

Determinarea cantității de sodiu reabsorbit se face prin studiul *clearance*-ului sodiului. Cantitatea de sodiu reabsorbit TNa se află făcînd diferența între cantitatea de sodiu filtrat (filtratul glomerular × concentrația plasmatică și cea eliminată urinar (diureza/minut × concentrația urinară). Procentul de sodiu reabsorbit se ridică la 97—100%, se poate determina făcînd raportul dintre *clearance*-ul sodiului și filtratul glomerular.

e. — *Reabsorbția tubulară a ureei.* Ureea filtrată prin glomeruli suferă la tubul renal o reabsorbție de 40% printr-un mecanism de difuziune pasivă, urmînd mișcările sodiului și apei.

Tot la nivel tubular, ureea suferă un proces de secreție activă.

În cazul scăderii filtratului glomerular, care are drept consecință și o scădere a ureei eliminate, tubii vor căuta să realizeze o compensare prin mărirea cantității eliminate prin secreție. Dacă filtratul renal scade sub 1/4 din valoarea sa, tubii nu mai pot realiza compensarea avînd drept consecință o creștere a nivelului ureei în sînge.

Evaluarea capacității rinichiului de a elimina ureea se face prin:

— *Studiul clearance-ului ureic,* prin coeficientul de epurație ureică, care reprezintă exprimarea procentuală a *clearance*-ului bolnavului, față de *clearance*-ul normal. Determinarea lui se face înmulțind *clearance*-ul ureic al bolnavului cu $\frac{100}{75}$ =1,33 dacă diureza este mai mare de 2 ml/min. și $\frac{100}{54}$ =1,85 dacă diureza este sub 2 ml/min.

— *Determinarea raportului dintre valorile ureei urinare și a ureei sanguine* prin dozarea acesteia în sînge și în urină. Raportul este sub 20—10 în insuficiența renală și peste 20 în hiperazotemiile funcționale.

— *Proba de încărcare cu uree* se efectuează în cazul în care *clearance*-ul ureic este normal și cînd valorile ureei sanguine nu depășesc limita superioară a normalului. La copilul sănătos nivelul maxim al ureei se întîlnește la 2 ore de la încărcare, cu o revenire la normal în 4 1/2—5 ore, iar la bolnav nivelul maxim al ureei se înregistrează tot la două ore, dar cu o revenire prelungită în timp, în funcție de severitatea leziunii renale.

4) **Secreția activă tubulară.** Explorarea funcției de secreție tubulară se face prin cercetarea eliminării unor substanțe care ajung în urină exclusiv printr-un proces de secreție ce are loc la nivelul tubului proximal. Secreția substanțelor se face printr-un mecanism de transport activ, deci limitat de un Tm.

Studiul secreției active tubulare impune a realiza concentrații sanguine mari din substanța de cercetat, în așa fel încît cantitatea care ajunge la tubi să depășească capacitatea maximă de transport tubular.

Două teste de cercetare a secreției tubulare au intrat deja în practica curentă:

a) *Determinarea Tm PAH* se realizează printr-o perfuzie intravenoasă de acid paraaminohipuric (PAH), într-o concentrație plasmatică de minimum 20 mg%, nivel necesar pentru a depăși capacitatea de secreție tubulară. Se recoltează prize de urină și sînge, pentru a determina atît nivelul plasmatic și urinar de acid paraaminohipuric cît și de creatinină endogenă.

Calculul Tm PAH se face după formula: Tm PAH=PAH eliminat urinar (volum urinar×concentrația urinară de PAH) — PAH filtrat (filtratul glomerular× concentrația plasmatică de PAH).

b) *Cercetarea eliminării fenolsulfonftaleinei (PSP)* constituie testul cel mai larg utilizat în practică.

PSP este un acid slab, care se fixează de proteinele plasmatice, din care cauză cantitatea filtrată este foarte mică, cea mai mare parte eliminîndu-se printr-un proces de secreție la nivelul tubilor.

Secvențialitatea probei este următoarea:

— se dă bolnavului să bea 1—2 pahare cu apă sau ceai cu o oră înainte de injectarea substanței, pentru a asigura o bună diureză;

— se injectează strict intravenos, cu o seringă perfect calibrată, o cantitate de PSP de 1 mg/kg/corp sau 18 mg/m²;

— se recoltează probe de sînge și urină la intervale de 15, 30 și 60 minute

după injectarea substanței în care se determină colorimetric cantitatea de PSP eliminată.

În mod normal, în primele 15 minute se elimină 35% iar la 60 minute între 55—60%.

Eliminarea întîrziată poate fi legată de alterarea mecanismului de secreție tubulară, prezența unui reziduu vezical, obstrucții urinare, dilatare uretero-bazineto-caliceală.

5) **Explorarea mecanismului de acidifiere urinară.** Proprietatea tubului renal de a elimina H^+, opunîndu-se astfel tendinței la acidoză în cadrul proceselor metabolice, constituie unul din elementele de bază în menținerea homeostaziei organismului.

Explorarea eficienței rinichiului în mecanismul de acidifiere urinară se poate face prin:

— *Dozări orientative* menite a facilita diagnosticul de acidoză renală. Ele constau din determinarea unor parametri plasmatici și urinari, după cum urmează:

— *în plasmă:* parametri ASTRUP, ionograma, ureea, creatinina endogenă;

— *în urină:* pH urinar (preferabil la pH-metru), aciditatea titrabilă, amoniuria, ionograma urinară.

— *Probe de provocare* efectuate cu scopul de a confirma defectul de acidifiere urinară, precum și de a stabili mecanismul fiziopatologic al acidozei, prin studiul disociat al mecanismului de economisire a bazelor, cuprinzînd: a) *reabsorbția bicarbonatului filtrat,* b) *secreția tubulară de hidrogen,* c) *rolul acceptorilor urinari de hidrogen,* d) *activitatea anhidrazei carbonice.*

a) *Explorarea reabsorbției bicarbonaților filtrabili* se face cu respectarea următorilor timpi:

— se instalează dimineața, timp de o oră, o perfuzie intravenoasă cu 10—20 ml/kg corp soluție glucoză 5% cu scopul de a asigura o diureză bună;

— se continuă timp de 2 ore perfuzia unei soluții de bicarbonat 14‰ într-o cantitate care să permită menținerea unei concentrații plasmatice de bicarbonat de 28—30 mEq/1 (știind că administrarea a 58 mg bicarbonat/kg corp ridică concentrația cu 1 mEq/l);

— se face dozarea bicarbonaților, creatininei, pH-ului din probele de urină recoltate înainte de perfuzie și din 30 în 30 minute, timp de 6 ore, precum și din plasmă la jumătatea fiecărui interval de recoltare a urinei.

În mod normal se produce o reabsorbție de 28 mEq bicarbonat pentru fiecare litru de filtrat. Obținerea unei valori sub această limită evidențiază un defect de reabsorbție a bicarbonaților.

b) *Explorarea secreției tubulare de* H^+ se face prin studiul răspunsului renal la introducerea în organism de substanțe ce eliberează H^+ (clorură de amoniu, clorhidrat de arginină).

S-au individualizat două tehnici de încărcare cu clorură de amoniu:

— ***Testul prelungit de încărcare*** constă din administrarea, timp de 5 zile, a unei cantități de clorură de amoniu de 100 mEq/m². Se studiază în decursul celor 5 zile precum și în ziua ce precede proba, ca și în cea care o urmează, constantele urinare: debitul urinar zilnic, pH, aciditatea titrabilă, amoniacul și ionograma, iar în plasmă: pH, bicarbonatul și ionograma.

Variaţiile mari ale valorilor întîlnite chiar în cadrul fiziologicului îngreunează interpretarea. Se consideră că la copil aciditatea titrabilă maximă zilnică este de 30 mEq/m², cele ale amoniuuriei variind între 50—80 mEq/m².

Proba are inconvenientul că se desfăşoară într-un interval lung de timp.

— *Testul scurt de încărcare* este utilizat de rutină din cauza simplităţii sale. Constă în administrarea a 0,10 g clorură de amoniu/kg/corp în interval de 1/2 h, într-o poţiune puternic aromatizată. Din cauza fenomenelor secundare (greţuri, vărsături) se preferă uneori administrarea substanţei prin gavaj. Se urmăreşte în intervalul cuprins între 6—10 ore de la administrarea substanţei volumul urinar emis, pH urinar la fiecare micţiune, aciditatea titrabilă, amoniacul şi bioxidul de carbon, comparînd valorile obţinute cu cele aflate în urina recoltată din cele 12 ore ce preced administrarea clorurii de amoniu. În sînge se vor determina parametrii Astrup.

Se calculează excreţia totală de H^+ după formula H^+=aciditate titrabilă+ +amoniac — bioxid de carbon urinar.

După Grenier şi colab. valorile normale ale eliminării H^+ se situează în jurul 2,10 μEq/min/kg (între 0,9 şi 3,6) sau 54 μEq/min/m² (20,6—120) iar valori mai mici de 1 μEq/min/kg sau 20—30 μEq/min/m² indică un deficit al eliminării hidrogen-ionilor.

c) *Explorarea rolului acceptorilor urinari de hidrogen* se bazează pe posibilitatea măsurării excreţiei urinare de hidrogen în cazul producerii unei încărcări cu săruri de sodiu, a căror anioni nu se reabsorb la nivelul tubului distal. În acest sens se utilizează cel mai frecvent fosfatul dibazic şi sulfatul de sodiu.

— *Testul cu fosfat dibazic* constă în administrarea acestei substanţe per os sau în perfuzie endovenoasă. Aceasta are drept consecinţă o creştere a concentraţiei lor în urină tubulară, unde în afara unui efect tampon important, mai produc o secreţie de H^+ de la celulă spre urină. Dacă există un deficit al acceptorilor de H^+, dar cu o secreţie şi excreţie normală de H^+, se înregistrează o creştere a acidităţii titrabile şi amoniuriei, precum şi o scădere a pH urinar. Amoniuria şi aciditatea titrabilă crescute în contextul unui pH urinar ce nu scade, indică o sinteză normală a H^+, evidenţiind un defect de eliminare.

— *Testul de încărcare cu sulfat de sodiu* constă în perfuzarea intravenoasă a unei cantităţi de 400—500 ml sulfat de sodiu pe m² din soluţia de 38 g‰, la un copil care nu a primit clorură de sodiu timp de 5 zile. Sulfatul de sodiu ajuns în cantitate mare în urina tubulară produce o secreţie mărită de H^+ dinspre celulă spre urina primitivă. Întrucît puterea sa tampon este slabă, se va înregistra o scădere mare a pH-ului urinar pînă în jurul valorii de 4.

d) *Explorarea activităţii anhidrazei carbonice* se face prin blocarea enzimei cu acetazolamidă.

Se administrează per os 10 mg acetazolamidă/kg/corp în priză unică. Se apreciază eliminarea urinară de Na, K, Ca, P, amoniac, aciditate titrabilă şi bicarbonaţi, precum şi pH şi bicarbonatul plasmatic 3 ore înainte şi după încărcare.

În mod normal se produce o creştere a pH-ului, bicarbonaţilor şi bazelor fixe urinare. Webster a introdus în 1960 noţiunea de ΔCO_3H^- urinar, care reprezintă debitul urinar de bicarbonat exprimat în μEq/minut/1,73 m² şi a cărei valoare normală este de +306.

Acidozele renale se însoțesc de ΔCO_3H^- ce oscilează în jur de +100.

Interpretarea corectă a rezultatului probei de încărcare cu acetazolamidă nu se poate face decît în condițiile unui filtrat glomerular normal.

6) **Explorarea mecanismului de diluție și concentrație.** Diluția și concentrația urinară reprezintă expresia adaptabilității renale la eliminarea de apă și substanțe solvite în funcție de necesitățile momentane, reflectînd mecanismele renale de economisire a apei și electroliților.

Explorarea mecanismului de diluție și concentrație se face în condiții de restricție și încărcare apoasă, precum și de inhibare sau creștere (prin administrare exogenă sau provocare a creșterii producției endogene) a activității hormonului antidiuretic.

Concentrarea urinară poate fi exprimată, în funcție de metoda de determinare, după Wolff, prin:

— presiunea osmotică urinară care, la rîndul ei se poate determina prin: osmolaritate, Δ-crioscopic, osmozitate;

— greutatea specifică a urinii sau densitatea urinară;

— conținutul total în substanțe solvite și

— refractivitate.

Dintre acestea, cea care exprimă cel mai veridic puterea de concentrare renală este *presiunea osmotică*. Inconvenientul constă în faptul că nu poate fi determinată decît cu un anumit echipament de laborator și, prin urmare, nu este la îndemîna tuturor practicienilor.

Simplitatea și ușurința cu care se determină densitatea urinară au impus-o ca cea mai frecvent utilizată în exprimarea puterii de concentrare renală. Eficiența metodei constă în aceea că nu are aceeași fidelitate ca presiunea osmotică.

Densitatea urinară determinată în anumite circumstanțe poate avea următoarele semnificații:

● *Densitatea urinară de peste 1 022* în urina emisă spontan semnifică o bună concentrație renală și ne scutește de a determina densitatea în alte circumstanțe.

● *Proba Zimniţki* constă în determinarea densității în fiecare priză micțională spontană. Cu cît aceste valori vor fi mai diferite, capătă semnificația unei funcții renale normale.

● *Proba de diluție și concentrație Volhard* se efectuează astfel: se administrează subiectului la ora 8 dimineața 700 ml/m² lichide, ceea ce corespunde la 25—30 ml/kg între 1—5 ani, la 20—25 ml/kg între 5—10 ani și 20 ml/kg peste 10 ani. Subiectul cercetat nu va primi nici un fel de lichide timp de 12 ore. Se va determina cantitatea de urină emisă și densitatea ei din oră în oră sau din 1/2 în 1/2 oră în primele 4 ore și din oră în oră sau din 2 în 2 ore în următoarele 8 ore. În primele 4 ore trebuie să se elimine un volum de urină care să depășească cantitatea de lichid ingerat, avînd densitatea minimă cel puțin 1 004, ca în următoarele ore densitatea să crească cel puțin la una din micțiuni la 1 025.

În condiții patologice rinichiul fie că nu elimină în primele 4 ore o cantitate de urină care să depășească cantitatea de lichide ingerate, fie că densitățile maxime înregistrate sînt mai mici, de ordinul 1 018—1 012 la urinile hipostenurice, 1 008—1 010 izostenurice, sau sub 1 008 la urinile subizostenurice. Semnificația acestor modificări constă într-un defect de diluție în primul caz sau unul de concentrație în al doilea.

Proba de diluție și concentrație nu se va executa în caz de: boli febrile, hipertensiune arterială, insuficiență renală avansată și este nesemnificativă în caz de edeme sau insuficiență cardiacă.

Procesul de concentrare renală poate fi alterat de: *o suferință renală, o deficiență de hormon antidiuretic* și/sau *o lipsă de răspuns a tubului renal la acțiunea hormonului.*

Diferențierea acestor situații se face prin:

— *Proba de pitresină* care constă în injectarea unei cantități fixe de hormon, cu urmărirea densității sau osmolarității urinare. S-au individualizat pînă în prezent 3 tehnici:

● Subiectul bine hidratat după recoltarea unei prize de urină, în care se determină densitatea, va primi o injecție intramusculară de pitresină. Se colectează urinile din oră în oră, în cursul celor 3 ore care urmează injecției, determinîndu-se în fiecare priză densitatea sau osmolaritatea. Se compară densitatea urinii recoltată la început (a), cu densitatea cea mai mare obținută după retrohipofiză (d). Pentru a se putea compara datele obținute la diferiți bolnavi, se preconizează introducerea lor în cadrul unei formule care să permită obținerea unui coeficient exprimînd rezultatul probei în procente față de normal, $C = \frac{250d}{1035 - a}$

Un coeficient egal sau mai mare de 100 indică o capacitate de concentrație bună, pe cînd o scădere între 80—50 denotă un deficit funcțional înaintat.

● Se cercetează densitatea sau osmolaritatea urinară timp de 4 zile, în care se injectează pitresină retard.

● Proba Charter-Robbins apreciază răspunsul tubului la secreția endogenă de ADH. Constă din compararea debitului urinar pe minut la bolnavul bine hidratat, precum și după o perfuzie intravenoasă de soluție NaCl 2,5% în ritm de 0,25 ml/kg/minut.

În mod normal diureza se reduce cu 70% față de debitul urinar inițial, valorile sub această proporție indică o poliurie insipidă. Administrarea intravenoasă de 0,1 U ADH/10 kg duce la scăderea diurezei dacă concentrarea nu se produce prin absența hormonului ADH (diabet insipid) și o creștere a diurezei dacă tubul renal nu răspunde la ADH (diabet insipid nefrogen).

Perturbarea mecanismului de economisire a apei și electroliților decelat prin înregistrarea unei densități urinare scăzute, asociate sau nu cu o poliurie, impune o cercetare a cauzelor generatoare.

6. EXPLORAREA RADIOLOGICĂ A APARATULUI RENOURINAR LA COPIL

Evoluţia tehnicilor de explorare radiourologică şi a substanţelor de contrast au făcut posibilă investigaţia complexă a întregului aparat renourinar, începînd cu prima zi de viaţă. Suplă, fiziologică, netraumatizantă, bogată în detalii morfologice şi funcţionale, explorarea radiologică a devenit astăzi principala metodă de diagnostic al afecţiunilor urinare la copil.

Deşi, în general, tehnicile şi metodele de examinare radiourologică la copil sînt aceleaşi ca şi la adult, o serie de caractere biologice de vîrstă (în special la sugar, şi copilul mic), cît şi gradul de complexitate adesea ridicat al patologiei urinare infantile, conferă investigaţiei radiourologice în pediatrie unele particularităţi de care trebuie să se ţină seama în practica zilnică.

În cele ce urmează vor fi expuse principalele aspecte de tehnică, de conduită şi tactică a examenului radiourologic la copil, cît şi unele probleme de interpretare a imaginilor radiografice renourinare la această vîrstă.

I. PROBLEME GENERALE DE TEHNICA RADIOUROLOGICĂ PEDIATRICĂ

1. **Sensibilitatea ridicată a copilului şi în special a celui de vîrstă mică faţă de radiaţiile ionizante, ridică o primă problemă importantă, aceea a pericolului iradierii.** Deşi dozele primite se situează în limite acceptabile (circa 30 mr la gonade pentru un clişeu la sugar, faţă de 5—8 r într-un minut la radioscopie), se impune limitarea la maximum a iradierii. În acest scop:

— Explorarea radiologică a aparatului renourinar la copil va fi efectuată numai în cazul unei indicaţii foarte bine întemeiate şi nu de rutină. Respectînd acest principiu, informaţiile furnizate de examenul radiologic vor fi de obicei mai importante pentru copil decît pericolul potenţial al iradierii.

— Cîmpul de iradiere trebuie precis delimitat prin diafragmarea fascicolului de raze sau prin ecrane plumbate. O protecţie specială a gonadelor prin scoică de plumb este posibilă şi utilă la băieţi.

2. **Vizualizarea radiologică corectă a aparatului renourinar necesită în primul rînd evitarea imaginilor parazite determinate de conținutul intestinal solid sau gazos, ultimul prezent în cantitate mare, în special la sugar și copilul mic.** Metodele utilizate în acest scop sînt:

— Pregătirea bolnavului înainte de examinare, vizînd evacuarea cît mai completă a conținutului intestinal. Aceasta se poate realiza prin administrarea unei purgații cu ulei de ricin sau prin utilizarea unor supozitoare peristaltogene de contact. Respectarea, în ziua precedentă examinării, a unui regim alimentar sărac în materii ce fermentează, este de asemenea folositoare. Efectuarea de clisme evacuatorii nu este indicată, mai ales la sugari.

— Administrarea în cursul examenului radiologic de băuturi carbogazoase (ape minerale cu conținut bogat în bioxid de carbon, Pepsi-Cola la copii mai mari) determină distensia importantă a stomacului, cu coborîrea anselor intestinale. În felul acesta, rinichii devin perfect vizibili prin transparența aerică creată.

— La copiii sub 1 an, la care gazele intestinale sînt în cantitate mare și adesea imposibil de redus înainte de examen, utilizarea tomografiei sau zonografiei în două sau trei straturi la adîncimi de 2,5—3,5 cm de la planul posterior permite obținerea unor clișee foarte bune, cu excluderea totală a imaginilor aerice parazite.

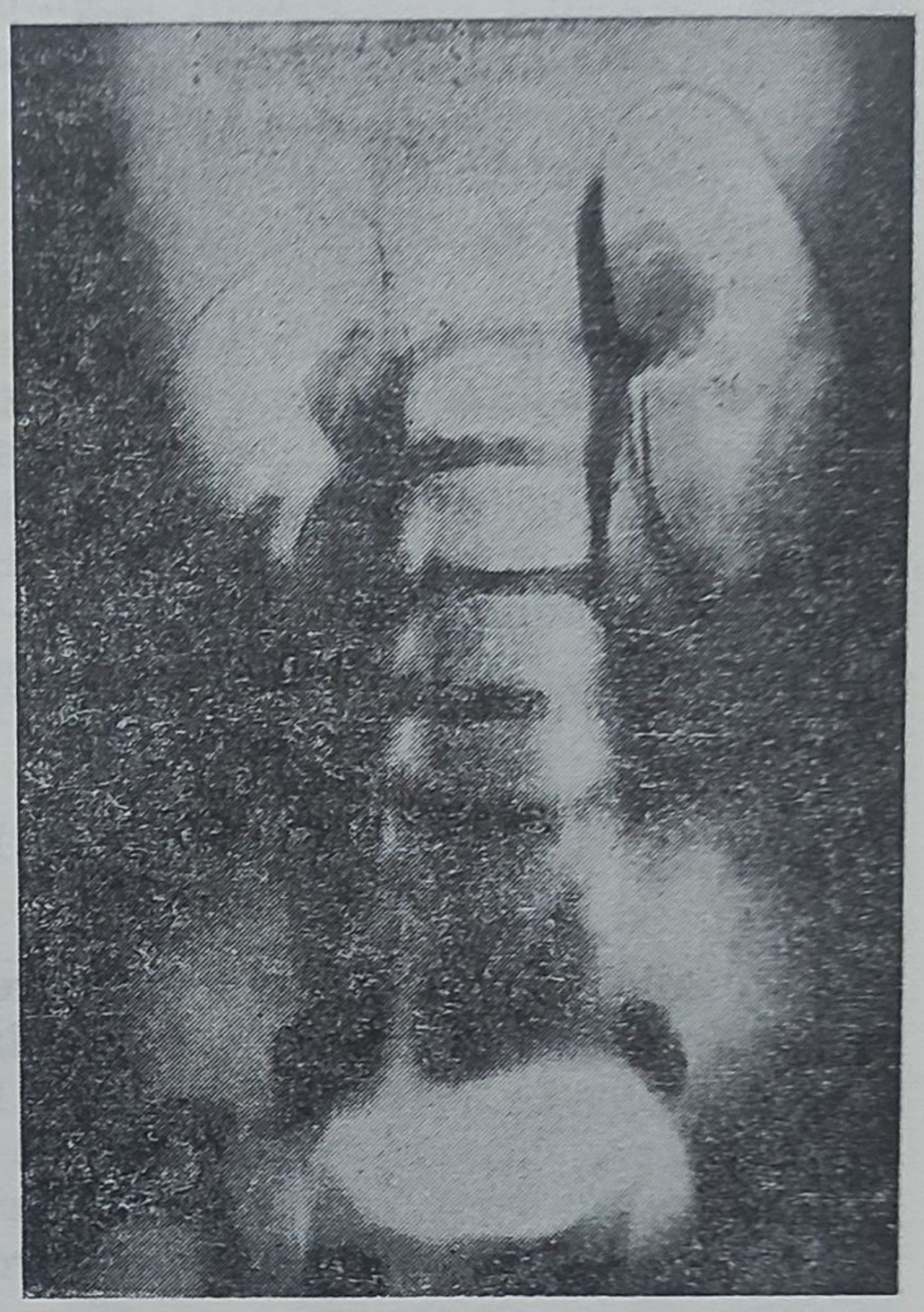


Fig. 32 — Urotomografie normală la un sugar de 7 luni.

Desigur că tomografia poate fi utilizată, cu aceleași bune rezultate, și la copiii mai mari, cînd nu am reușit o bună evacuare a conținutului intestinal.

3. **Pentru evitarea unor tulburări digestive în urma administrării substanței de contrast (grețuri și vărsături) se recomandă ca examenul să se facă „à jeun" (12 ore la copilul mare și 6 ore la sugar).**

4. **Lipsa de colaborare în timpul examenului din partea sugarilor și a copiilor mici, starea de agitație permanentă a acestora cît și lipsa posibilității de control a respirației, creează o serie de dificultăți tehnice care pot fi înlăturate** prin:

— *sedarea* sugarilor și copiilor mici în vederea urografiei și cistouretrografiei;

— *narcoză*, dacă este posibil în circuit închis, pentru pielografii retrograde sau angiografii renale;

— *fixarea* sugarului pe masa de radiografii prin mijloace mecanice (saci de nisip, benzi de fixare) sau menținerea copilului de către aparținători. Este absolut contraindicat ca imobilizarea copiilor să fie făcută de către personalul ce lucrează în serviciile de radiologie, pentru a evita o iradiere excesivă a acestuia;

— *utilizarea unui aparat Roentgen, cu putere capabilă de a asigura* la sugar și copilul mic *timpi scurți de expunere* de ordinul sutimilor de secundă.

5. **Substanțele de contrast** utilizate în prezent sînt compuși organici triiodați hidrosolubili în concentrații ce pot urca pînă la 90%, cunoscuți sub diferite denumiri de fabrică: Odiston, Urografin, Renografin, Hypaque, Isopaque ș.a. Deși majoritatea acestor substanțe sînt complet lipsite de toxicitate, ele pot determina clinic reacții de tip alergic, pînă la manifestări grave, chiar mortale, de șoc anafilactic. Deoarece testarea prealabilă examenului, obligatorie legal, este de utilitate practică foarte discutabilă, este necesară dotarea serviciului de radiologie cu mijloacele de reanimare corespunzătoare, dintre care nu trebuie să lipsească adrenalina, hidrocortizonul, antihistaminice, oxigenul.

II. CONDUITA DE EXAMINARE

Faptul că afecțiunile renourinare ale copilului pot fi situate la orice nivel al aparatului excretor, că ele sînt adesea multiple și că simptomatologia lor clinică, în general nu oferă indicii de localizare, impune ca principiu general de conduită necesitatea ca *atunci cînd o explorare radiourologică este indicată, ea trebuie să evalueze aparatul renourinar în întregime, de la nefron la meatul uretral, atît sub aspect morfologic cît și funcțional.*

Același polimorfism deosebit al patologiei renourinare infantile implică de asemenea *necesitatea adaptării diferențiate de la caz la caz a diverselor metode de examinare,* în funcție de vîrsta și patologia fiecărui bolnav în parte.

Principalele metode utilizate în explorarea radiologică a aparatului renourinar la copil sînt:

A. RADIOGRAFIA SIMULĂ A APARATULUI RENOURINAR

Constituie preambulul indispensabil oricărei investigații radiologice urinare, fiind necesară pentru:

— aprecierea calității pregătirii bolnavului;

— aprecierea contururilor renale;

— obiectivizarea unor procese patologice renourinare (calculii radioopaci, depuneri calcare parenchimatoase, mase tumorale, glob vezical etc.) sau a altor organe abdominale (tumori abdominale extrarenale, leziuni osoase vertebrale etc.);

— reglarea regimului de radiații pentru examinarea în continuare.

Radiografia renală simplă se efectuează în decubit dorsal, de față și trebuie să cuprindă întreaga arie de proiectare a aparatului renourinar de la polul superior renal pînă în regiunea vezicală și uretrală *(fig. 33)*.

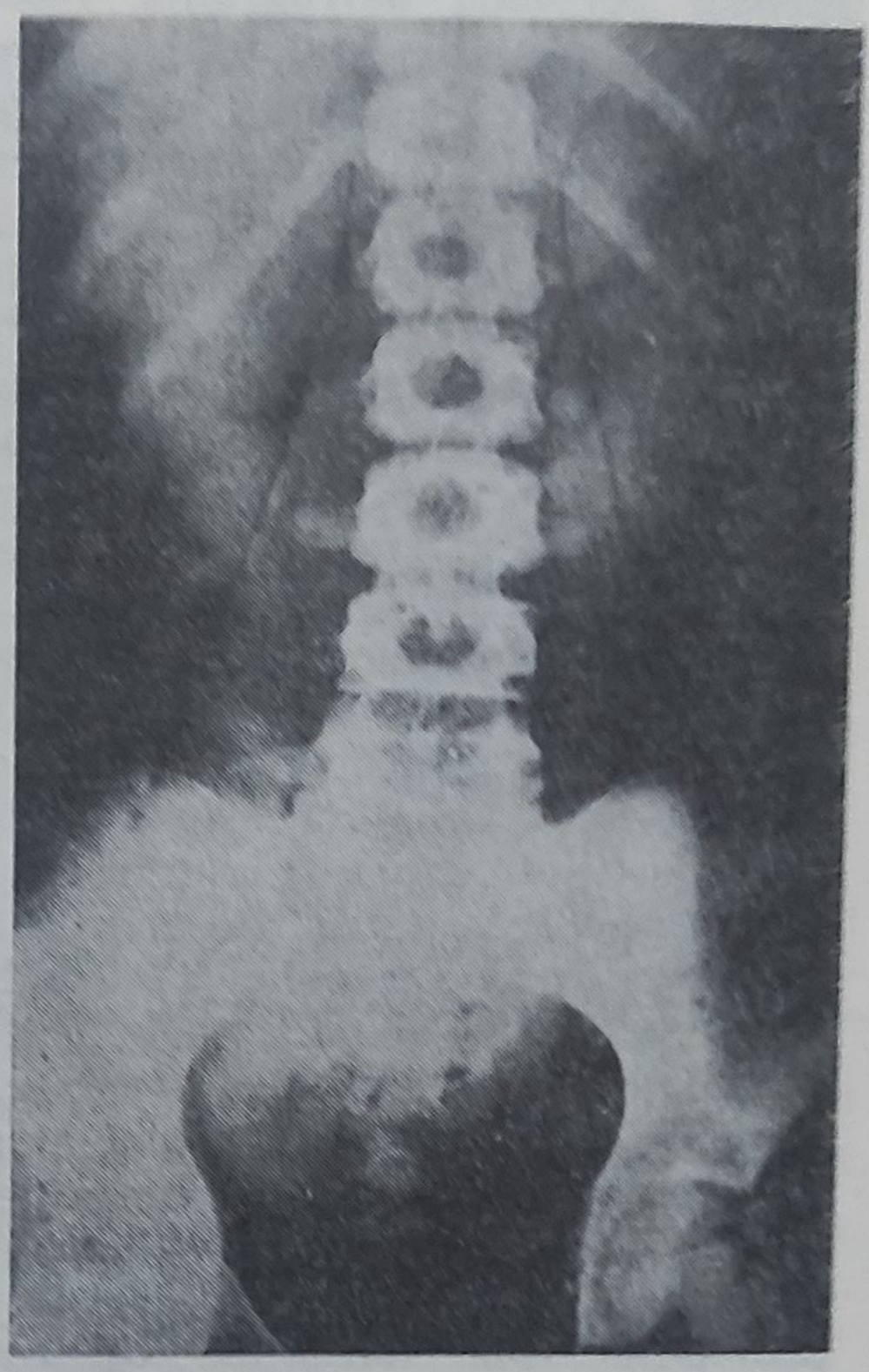


Fig. 33 — Radiografia renală simplă la un copil de 9 ani.

B. UROGRAFIA

Principiul de bază constă în injectarea intravenoasă a unei substanțe de contrast care, eliminîndu-se prin rinichi, determină opacifierea arborelui urinar, permițînd obținerea unor clișee cu un bogat conținut informațional privind morfologia și funcția aparatului excretor.

Cercetările recente au precizat fiziologia excreției renale a substanțelor de contrast triiodate, facilitînd o mai bună înțelegere a formării imaginii radiologice urografice cît și a factorilor capabili de a ameliora calitatea acestor imagini. Foarte sumar, procesul de excreție al substanțelor de contrast triiodate utilizate în prezent decurge după cum urmează: injectată în curentul sanguin substanța opacă se diluează în plasmă și în spațiile extracelulare, nivelul de concentrație fiind proporțional cu cantitatea administrată. Eliminarea produsului de contrast din plasmă se face exclusiv pe cale glomerulară, fără o secreție semnificativă la nivelul tubilor renali. Concentrația în iod a filtratului glomerular este deci în funcție de concentrația plasmatică și proporțională cu doza injectată. La nivelul tubilor renali filtratul glomerular suferă o reabsorbție de apă, de unde rezultă o concentrație progresiv crescîndă a substanței de contrast în urină.

Creșterea dozei de substanță de contrast are ca rezultat nu numai o creștere a diurezei osmotice, ci și o diminuare a reabsorbției tubulare de apă, deci și o creștere concomitentă a diurezei. Astfel, concentrația substanței de contrast în urină continuă să crească proporțional cu doza administrată pînă la un anumit prag de concentrație plasmatică, după care, concentrația urinară devine practic constantă.

Formarea imaginii urografice. Substanţa de contrast injectată intravenos ajunge după 10—12 secunde în artera renală şi în ramurile sale intraparenchimatoase (etapa arterială). După circa 20—22 secunde de la începutul injectării, substanţa opacă se repartizează în spaţiile vasculare renale şi începe filtrarea glomerulară. Pe clişeul radiografic apare în această perioadă nefrograma vasculară interesînd, în special, corticala, urmată treptat de instalarea nefrogramei tubulare, care atinge punctul maxim spre al 3-lea minut de la începutul injectării. Tot în acest moment începe şi opacifierea calicelor secundare.

Urina astfel secretată, bogată în substanţa de contrast, se va amesteca progresiv cu urina preexistentă în sistemul pielocaliceal, dar mai ales o va refula pentru a face loc urinii opace, care va vizualiza astfel treptat întreg aparatul excretor. În cazurile normale, care nu prezintă obstrucţii sau dilataţii pe calea excretorie, opacifierea sistemului pielocaliceal, a ureterelor şi a vezicii urinare, se produce în 4—8 minute de la începutul injectării, cu un ritm maxim de excreţie la 6—12 minute.

Stabilirea dozei de substanţă de contrast. Studii experimentale şi clinice au stabilit doza de substanţă de contrast triiodată necesară pentru o urografie de rutină de la un adult normal la 40 ml sol 76% sau 50 ml sol. 60%. La copil doza de rutină scade progresiv, situîndu-se la 1 cmc sol. 76%/kg/corp. Sub vîrsta de 2 ani, şi în special la sugari, *clearance*-ul glomerular fiind fiziologic mai redus decît la copilul mare sau adult, apare necesitatea de a depăşi doza de referinţă de mai sus, administrînd de rutină doza de 2 sau chiar 3 ml sol. 60%/kg/corp. Această urcare a dozei este favorizată de o foarte bună toleranţă a copiilor de vîrstă mică faţă de substanţele de contrast triiodate.

Calea de injectare. Calea intravenoasă se recomandă în mod curent, fiind accesibilă încă de la vîrsta de nou-născut la care se poate utiliza comod jugulara externă. Dacă nu, se va căuta o venă epicraniană, o venă a plicii cotului, o venă superficială a pumnului sau a gleznei, sau se va puncţiona vena femurală. Utilizarea unei canule fine montate pe un cateter de polietilen de tipul celor utilizate în perfuziile endovenoase la sugar, facilitează reuşita acestor puncţii venoase destul de dificile.

Metoda de urografie prin injectare intramusculară de substanţă opacă diluată la jumătate cu ser fiziologic sau apă distilată şi asociată cu o injecţie simultană de hialuronidază, nu are decît indicaţii cu totul speciale.

Viteza de injectare a substanţei de contrast. Majoritatea autorilor recomandă astăzi un ritm rapid de injectare (20—30 secunde), deoarece se obţine o densitate urografică mai bună, fără o creştere concomitentă a riscului de accidente.

La sugari, în cazul administrării unor doze ridicate (3—4 ml/kg/corp) acest ritm de injectare va fi relativ mai lent, pentru a evita o reacţie serioasă prin creşterea bruscă a osmolarităţii plasmatice.

Ritmul de efectuare a clişeelor. Trebuie să aibă în vedere principalul obiectiv al urografiei şi anume vizualizarea optimă a aparatului excretor. Acest principiu înlătură de la început orice posibilitate de standardizare formală a urografiei, deoarece perioada de opacifiere maximă a căilor uri-

nare poate să difere mult de la un bolnav la altul, după cum poate să difere și incidența în care o leziune sau alta este mai evidentă. De aceea, fiecare urografie trebuie supravegheată pe tot parcursul său de către medicul radiolog care, în funcție de aspectele constatate pe fiecare clișeu developat și studiat imediat după expunere, va decide ritmul clișeelor în continuare, cît și eventuale incidențe sau tehnici speciale de ameliorare a imaginii. Ca orientare generală, recomandăm următorul plan de examinare:

— efectuarea unui prim clișeu la 3—4 minute de la începutul injectării, util în special prin efectul nefrografic care facilitează aprecierea conturului renal și debutul opacifierii sistemului caliceal;

— efectuarea a 1—3 clișee în perioada de excreție maximă a substanței de contrast (6—12 minute de la începutul injectării) cînd opacifierea aparatului urinar este optimă *(fig. 34)*;

— nevizualizarea uneia sau a ambelor căi urinare în perioada normală de excreție maximă impune necesitatea unor clișee tardive de 3—5—10 ore sau chiar mai mult, mai ales dacă clișeele din primele ore apare progresiv o nefrogramă. Abia după 24 de ore de la injectarea substanței de contrast avem dreptul să declarăm un rinichi ca fiind exclus funcțional. În cazul în care aparatul excretor s-a opacifiat corect, în timp normal, clișeele tardive nu-și mai au rostul.

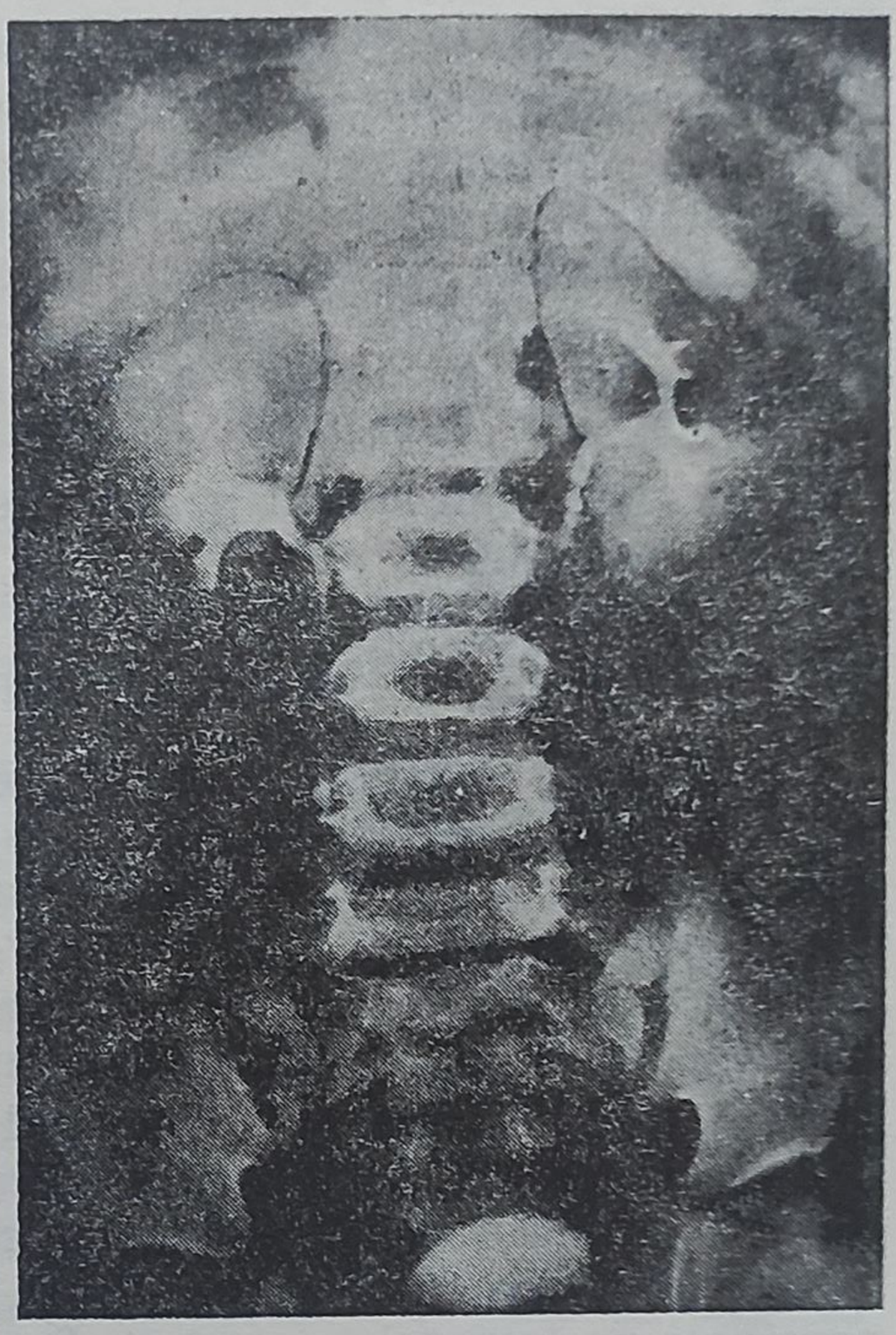


Fig. 34 — Urografie, clișeu la 10 minute.

Examinarea primelor clișee urografice permite *ameliorarea calității imaginilor* și a conținutului lor informațional prin:

— *utilizarea unor incidențe speciale de profil, oblice, în procubit* (cînd este necesar să se precizeze cauza unei hidronefroze printr-o mai bună umplere a ureterelor), în ortostatism (cînd se suspicionează un rinichi mobil etc.);

— *utilizarea compresiunii abdominale a ureterelor pe promontoriul sacrat* pentru o mai bună vizualizare a cavităților renale în cazul distensiei incomplete a acestora. Metoda se recomandă să fie folosită numai după stabilirea condițiilor de dinamică urinară, de obicei modificată în patologia aparatului excretor la copil;

— *utilizarea tomografiei, zonografiei sau insuflării gastrice prin băuturi carbogazoase* pentru înlăturarea unor superpoziţii supărătoare de conţinut intestinal;

— *injectarea unei a doua doze de substanţă de contrast la 10—12 minute după prima*, în cazul unei concentraţii prea slabe a acesteia în urină.

Este util, în toate cazurile, să se completeze examenul urografic cu o cistouretrografie descendentă. Aceasta se va efectua la circa 2 ore de la injectarea substanţei de contrast, răstimp în care s-au administrat lichide bolnavului. Se va efectua un prim clişeu de ansamblu, al întregului aparat urinar, în decubit dorsal, un clişeu în timpul micţiunii, de faţă la fete şi oblic la băieţi pentru degajarea uretrei; un al treilea clişeu în decubit dorsal imediat postmicţional. Aceste clişee tardive permit nu numai studiul vezicii urinare şi a uretrei, ci evidenţiază, uneori, dilataţii ale căilor excretorii care nu au apărut pe primele clişee, iar uneori un reflux vezico-ureteral concludent.

UROGRAFIA PRIN PERFUZIE

Iniţiată de Schenker în 1963, constă în injectarea în perfuzie endovenoasă în timp de 5—10 minute a unei cantităţi de substanţă de contrast de 3—4 ori mai mare decît la urografia standard, asociată cu o cantitate egală de soluţie glucozată 5%. Clişeele vor fi efectuate imediat după terminarea perfuziei şi apoi din 5 în 5 minute, în total 4—6 clişee. În unele cazuri pot fi utile clişeele tardive.

La 10—20 minute de la începutul perfuziei se obţin nefrograme foarte bune şi durabile. Cavităţile pielocaliceale se evidenţiază corect chiar şi în cazurile de insuficienţă renală cu *clearance*-uri la creatinină, atingînd 10 ml/minut sau cu o azotemie pînă la 1,80 g/litru. Ureterele apar bine opacifiate pe întregul lor traiect. Imaginile cistografice sînt de asemenea foarte bune, puternic contrastate, permiţînd realizarea de ureterografii micţionale în condiţii optime.

La copil, indicaţiile urografiei prin perfuzie sînt relativ rare, dacă se utilizează în mod curent, dozele de substanţă de contrast expuse la urografia-standard, doze ce au şi un efect diuretic. Totuşi, urografia prin perfuzie rămîne indicată la copii în marile hidronefroze cu debit lent şi în insuficienţele renale cu poliurie.

NEFROTOMOGRAFIA

Constă în injectarea rapidă intravenoasă a unei doze mari de substanţă de contrast, urmată de efectuarea de cupe tomografice imediat la sfîrşitul injectării şi în minutele ce urmează. Nefrograma intensă produsă în acest mod poate evidenţia, în parenchimul renal, eventuale imagini lacunare provocate de mase tumorale benigne sau maligne.

UROGRAFIA ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALA

Reprezintă o variantă a urografiei standard, urmărind evidențierea modificărilor parenchimatoase și pielocaliceale consecutive unor anomalii de vascularizație a rinichiului. Constă în injectarea rapidă a unei doze obișnuite sau mai mari de substanță de contrast, cu efectuarea de clișee centrate pe rinichi (eventual tomografii), la 1—2—3—4 minute de la începutul injectării, urmate de grafii de ansamblu a aparatului urinar. În caz de hipertensiune prin ischemie renală unilaterală se pot observa pe partea patologică:

— întîrziere în apariția nefrogramei, comparativ cu partea sănătoasă;

— întîrziere în apariția imaginii pielocaliceale;

— opacitate mai intensă a imaginii pielocaliceale de partea bolnavă, prin reabsorbție sporită de apă;

— rinichi de talie mai mică de partea bolnavă;

— cavități pielocaliceale mai reduse prin debit renal scăzut;

— amprente vasculare pe ureterul lombar, respectiv evocînd o circulație colaterală compensatorie;

— rinichi mut urografic în caz de stenoză arterială strînsă.

În stenozele moderate, cînd modificările descrise sînt la limită, metoda poate fi completată prin testul de lavaj renal *(wash-out test)*, fie creînd o supraîncărcare hidrică, fie provocînd o diureză osmotică prin perfuzie des readiționată cu uree sau manitol. În cadrul acestui test rinichiul normal își va spori diureza, substanța de contrast se va dilua la nivelul său și imaginile pielocaliceale se vor șterge în 5—10 minute.

Rinichiul ischemic nu-și va putea mări diureza și va rămîne încă mult timp cu cavitățile excretorii puternic opacifiate.

Metoda nu este totdeauna fidelă și de aceea se recomandă doar ca test de selecție în vederea arteriografiei renale.

UROGRAFIA ÎN INSUFICIENȚA RENALĂ

Cercetările recente demonstrează că în condițiile actualelor substanțe de contrast, insuficiența renală nu mai constituie o contraindicație a urografiei. Toxicitatea acestor substanțe este extrem de redusă, practic fără importanță (Schwartz, Mac Ewan ș.a.), nemaifiind astfel admisibil ca din acest motiv să se renunțe la datele adesea capitale pe care urografia poate să le aducă în precizarea cauzei insuficienței funcționale a rinichiului. Toți autorii sînt însă de acord asupra necesității administrării în aceste cazuri a unor doze mari de substanță de contrast, de obicei duble față de dozele standard. Urografia prin perfuzie, în care se pot administra doze și mai mari, este considerată ca metodă de elecție în investigarea radiologică a insuficiențelor renale.

C. CISTOURETROGRAFIA RETROGRADĂ

Cistouretrografia micţională retrogradă trebuie să completeze urografia în toate cazurile cînd nu s-a putut obţine o bună cistouretrografie descendentă din cauza:

— diluţiei excesive a substanţei de contrast în căile urinare superioare;

— lipsei de secreţie renală a substanţei de contrast, cînd eventuala prezenţă a unui reflux vezico-uretral exclude necesitatea pielografiei ascendente;

— retenţiei vezicale importante, care diluează substanţa de contrast.

Cistouretrografia retrogradă are de asemenea rolul de a confirma un reflux vezico-uretral suspicionat pe urografie sau pe cistouretrografia descendentă.

Substanţele de contrast utilizate pentru cistouretrografia retrogradă sînt aceiaşi compuşi triiodaţi hidrosolubili ca şi pentru urografie, dar diluaţi cu ser fiziologic sau apă distilată pînă la concentraţia de 20%.

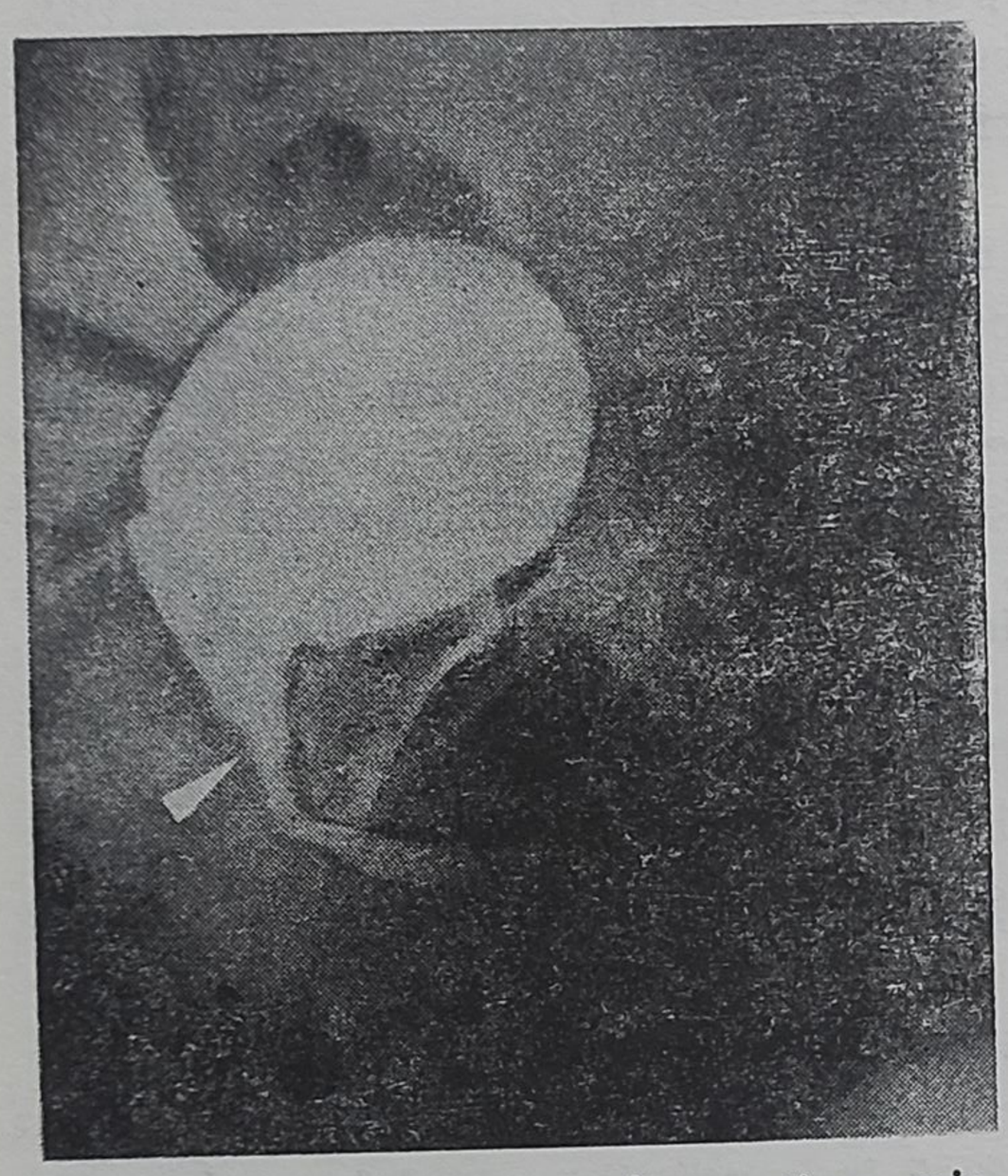


Fig. 35 — Cistouretrografie — timp micţional la un băiat de 7 ani (veru montanum).

Calea de introducere a substanţei de contrast în vezică poate fi

— uretrală, prin cateterism cu sonda uretrală efectuat în condiţii riguroase de asepsie şi antisepsie şi sub protecţie de antibiotice;

— suprapubiană, prin puncţie transcutană a vezicii urinare. Este metoda de preferat, fiind uşor de executat, cu condiţia ca vezica să fie palpabilă, ceea ce se obţine prin hiperhidratarea bolnavului. În caz de obstacol uretral ce se opune sondajului, este singura cale de abordare posibilă.

Cantitatea de substanţă de contrast ce se va introduce variază în limite foarte largi, în funcţie de vîrstă, capacitatea vezicală fiind de 20—30 ml nou-născut şi sugarul mic şi ajungînd pînă la 200—300 ml la copiii mari şi adolescenţi. În orice caz, vezica se consideră plină cînd apare senzaţia imperioasă de micţiune sau cînd urina începe să reflueze pe lîngă sondă. O bună umplere a vezicii este importantă, constituind principala condiţie pentru reuşita timpului micţional.

Efectuarea clişeelor. În mod obişnuit se vor efectua trei clişee, după cum urmează:

— un prim clişeu la 10—20 minute după umplerea vezicii, pentru studiul acesteia şi evidenţierea unui eventual reflux vezico-ureteral pasiv;

— un clișeu micțional în incidență oblică la băieți și de față la fete, pentru aprecierea uretrei și evidențierea unui eventual reflux vezico-ureteral activ, micțional. Cînd timpul micțional nu poate fi obținut spontan, trebuie provocat prin compresie vezicală manuală transabdominală;

— un clișeu imediat postmicțional poate oferi unele date asupra reziduului vezical. Aprecierea acestui reziduu vezical este însă foarte relativă, deoarece adesea copilul își evacuează vezica doar parțial, pentru a înlătura senzația de disconfort sau pentru a face pe plac medicului.

Radiografia simplă a aparatului renourinar, urografia și cistouretrografia retrogradă reprezintă principalele metode de investigație radiologică la copil. Completîndu-se reciproc, aceste metode permit în marea majoritate a cazurilor o apreciere complexă a rinichilor și căilor urinare. Celelalte tehnici de investigație radiologică fiind utilizate doar în cazuri excepționale sau necesitînd condiții speciale, vor fi expuse în continuare foarte sumar.

D. PIELOGRAFIA RETROGRADA

Constă în introducerea substanței de contrast în cavitățile renale sau în uretere (ureteropielografie retrogradă) prin intermediul unor catetere radioopace, dirijate sub control cistoscopic în căile urinare superioare și efectuarea de clișee radiografice *(fig. 36)*.

Pielografia retrogradă la copil comportă un risc de infecție deosebit de mare și o componentă traumatică importantă. Se efectuează numai în servicii de urologie cu dotare corespunzătoare. Actualele tehnici urografice permițînd vizualizarea aparatului excretor chiar în condiții precare de funcție renală, au înlocuit aproape complet această metodă.

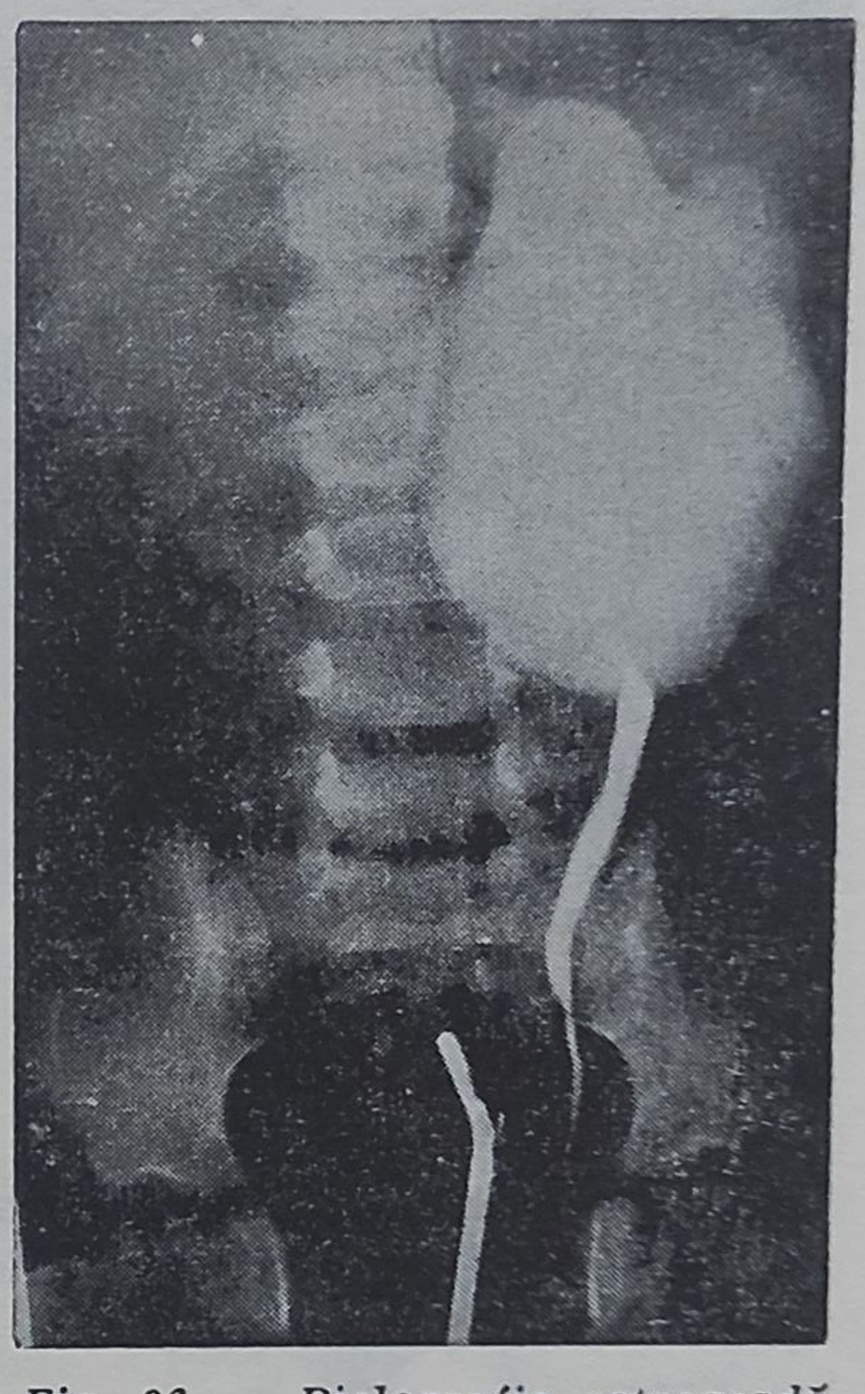


Fig. 36 — Pielografie retrogradă la un copil de 4 ani cu stenoza joncțiunii pieloureterale stîngi.

E. URETROGRAFIA RETROGRADĂ

Practic irealizabilă și fără valoare la fete, uretrografia retrogradă are o singură indicație la băieți în stenozele uretrale. Cuplată cu uretrografia micțională, ea permite evaluarea întinderii stenozei.

F. CINERADIOGRAFIA RENOURINARA

Constă în filmarea aparatului excretor în cursul diverselor procedee de vizualizare a sa (urografie, pielografie retrogradă, cistouretrografie micțională etc.). Metoda permite un studiu dinamic complex al căilor urinare.

G. PNEUMORETROPERITONEUL

Injectarea unei cantități de gaz (oxigen sau, mai bine, bioxid de carbon) în cavitatea retroperitoneală creează o bandă de contrast seric între rinichi și organele din jur, permițînd o mai bună evaluare a morfologiei renale și suprarenale. Poate fi asociată cu urografia *(fig. 37)* și se pot efectua cupe tomografice.

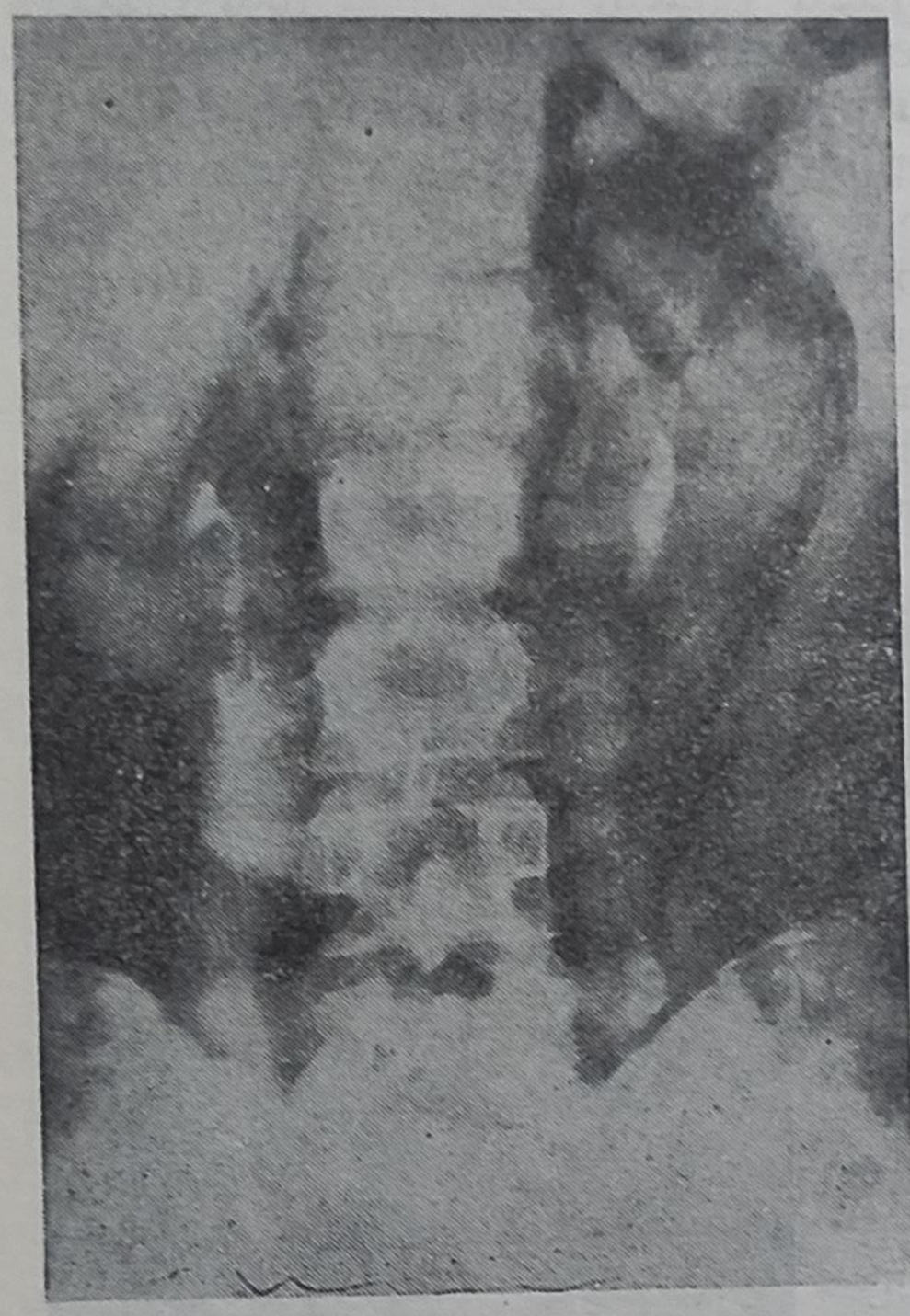


Fig. 37 — Pneumoretroperitoneu cu urografie la o fetiță de 14 ani, cu rinichi în potcoavă.

H. ANGIOGRAFIA RENALĂ

Permite studiul morfologiei vaselor renale și a modificărilor rețelei vasculare în cursul diverselor afecțiuni ca: tumori, hipertensiune arterială, hidronefroze, malformații congenitale etc. Principalele tehnici de angiografie renală sînt: aortografia translombară, arteriografia femurală percutană (tehnica Seldinger), arteriografia renală selectivă, cateterizarea selectivă a venei renale.

INTERPRETAREA IMAGINILOR OBȚINUTE

Metodele de explorare radiourologică descrise, judicios utilizate, ne furnizează în marea majoritate a cazurilor datele necesare unui diagnostic corect. Interpretarea adecvată a acestor date presupune însă cunoașterea unor particularități de semiologie radiourologică normală și patologică specifică vîrstei copilăriei. Asupra unor asemenea aspecte ne vom opri în cele ce urmează.

RINICHIUL

Forma. La nou-născut și sugar, forma rinichiului diferă de cea de la copilul mai mare sau adult. El este de obicei mai puțin alungit, mai convex, cu cei doi poli înclinați spre linia mediană. Din acest motiv bazinetul este complet intrarenal, iar marginea sa inferioară descrie o concavitate caudală. Calicele superioare și inferioare au tendința de a se plasa vertical iar cele mijlocii orizontal în timp ce la copilul mare calicele superioare și inferioare au un grad de oblicitate, de înclinare laterală ca și la adult.

Forma rinichilor poate fi de asemenea modificată prin păstrarea lobulației fetale manifestată printr-un contur renal policiclic *(fig. 38)*, sau prin prezența unei bombări a marginii laterale a rinichiului stîng dato-

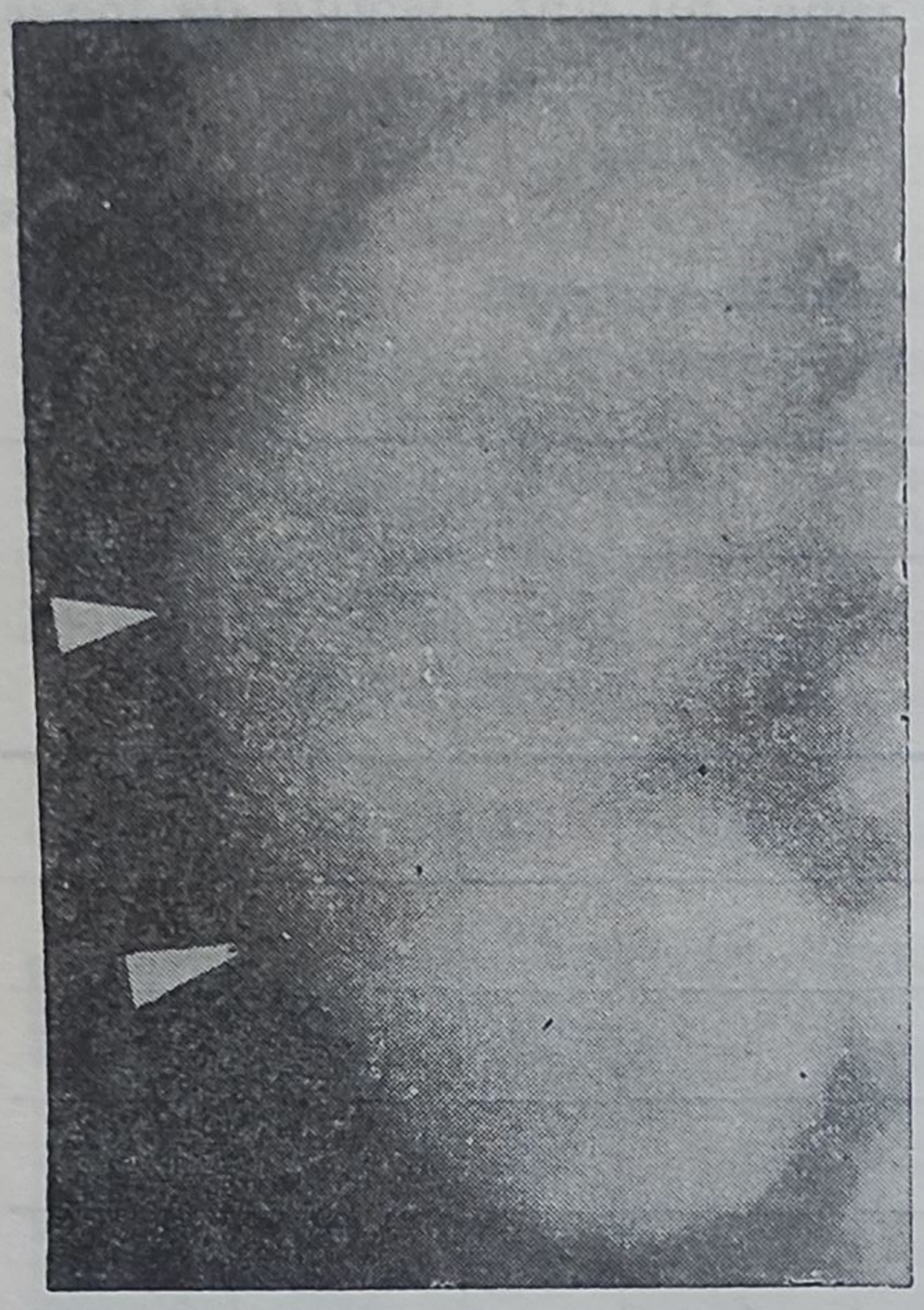


Fig. 38 — Rinichi cu păstrarea lobulației fetale.

Fig. 39 — Rinichi dromader (→). Plicaturi ureterale (⇉).

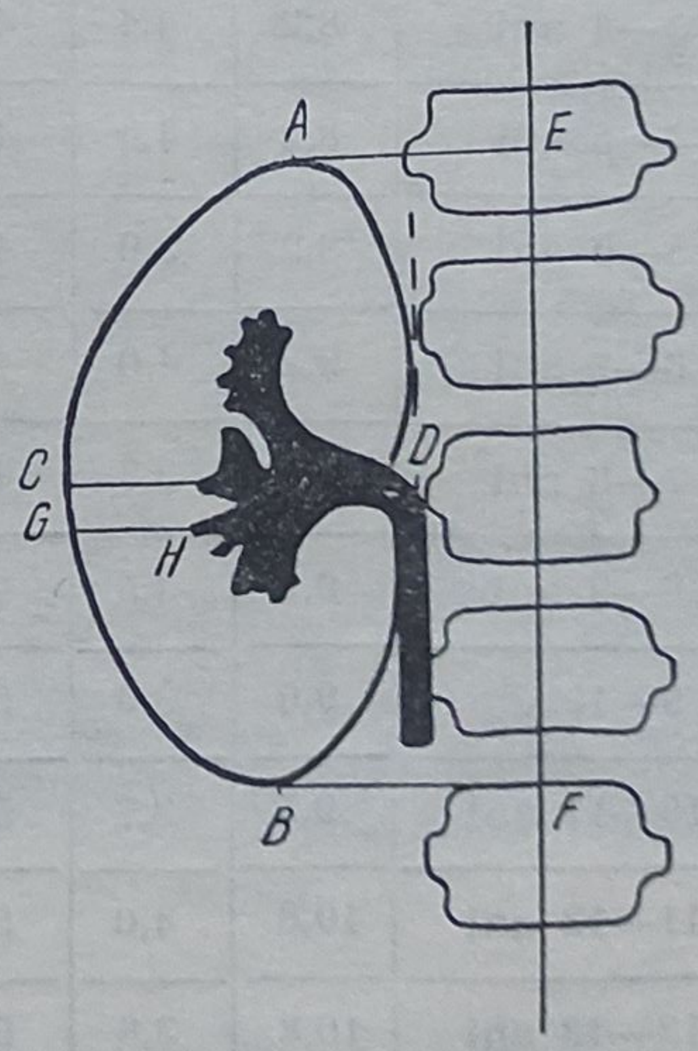


Fig. 40 — Diametrul longitudinal: distanța A—B
Diametrul transversal: distanța C—D
Indice reno-vertebral: numărul segmentelor vertebrale și a spațiilor intervertebrale ce se încadrează în axa longitudinală renală (distanța E—F)
Grosimea corticalei: distanța maximă dintre conturul extern renal și sistemul caliceal în porțiunea superioară, inferioară și laterală (distanța G—H)
Distanța de la linia axială: distanța de la axa longitudinală mediovertebrală (E—F) la punctele A și B (respectiv distanța A—E și B—F)
Unghiul axial: unghiul format între axa longitudinală renală (linia A—B) și axa mediovertebrală (linia E—F).

rită compresiunii splinei realizînd așa-numitul „rinichi dromader" *(fig. 39)*. Mai rar un aspect similar poate apare și la rinichiul drept prin compresiune hepatică.

Concomitent pot apare modificări în sistemul colector constînd în alungirea infundibulului și uneori lărgirea calicelui corespunzător regiunii bombate. Lobulația fetală trebuie deosebită de pielonefrita scleroatrofică prin aceea că incizurile de pe conturul renal nu sînt însoțite de îngustarea parenchimului.

TABELUL XI

Dimensiunile normale ale rinichilor la copil
(după O. B. Gatewood, 1965)

Vîrsta în ani	*Lungime cm*	*Indice vertebral*	*Lățime cm*	*Grosimea corticalei (în cm)*			*Distanța de la linia axială (în cm)*		*Unghiul axial (în grade)*
				later.	*infer.*	*super.*	*super*	*infer*	
Nou-născut	4,8	5,0	2,9	1,3	1,5	1,3	1,7	3,1	15
1—4 luni	5,3	4,4	3,2	1,6	1,5	1,7	2,0	3,4	15
4—8 luni	5,9	4,8	3,3	1,1	1,5	1,6	2,2	3,2	11
8—12 luni	5,8	4,1	3,6	1,3	1,7	1,4	2,1	3,4	12
1—2 ani	6,9	4,2	4,0	1,4	1,9	2,0	2,3	3,2	7
2—3 ani	8,0	4,4	4,3	2,0	2,2	2,3	2,4	4,0	12
3—4 ani	8,2	4,4	4,5	1,9	1,9	2,4	2,3	4,0	12
4—5 ani	8,2	4,0	4,5	2,1	2,1	2,5	2,5	4,0	10
5—6 ani	8,2	3,9	4,6	2,0	2,1	2,4	2,5	4,0	11
6—7 ani	9,2	4,0	4,7	2,1	2,5	2,7	2,7	4,4	10
7—8 ani	9,1	3,7	4,9	2,3	2,2	2,5	2,9	4,6	10
8—9 ani	9,2	3,5	4,9	2,3	2,3	2,5	2,8	4,6	12
9—10 ani	9,6	3,6	5,0	2,2	2,3	2,5	2,7	5,2	15
10—11 ani	9,5	3,7	5,0	2,1	2,3	2,5	3,2	5,3	13
11—12 ani	10,8	4,0	5,2	2,0	2,9	3,4	3,1	5,8	15
12—13 ani	10,8	3,8	5,4	2,5	2,8	2,7	2,7	6,3	17
13—14 ani	11,5	3,6	5,5	2,6	2,9	2,9	3,4	6,5	16
14—15 ani	11,7	3,4	5,6	2,3	2,8	3,1	3,6	6,7	14

Poziţia. Polul superior renal stîng se situează de obicei la nivelul vertebrei a 11-a — a 12-a toracice la băieţi, iar la fete ceva mai jos. Rinichiul drept este în general mai jos situat decît cel stîng cu aproximativ înălţimea unui corp vertebral. Şi sub aspectul poziţiei rinichilor există numeroase variante anatomice, limitele normalului fiind adesea greu de stabilit. La nou-născut şi sugar, diametrul longitudinal relativ mai mare al rinichilor poate crea falsa impresie de ptoză sau ectopie renală.

Dimensiunile rinichiului la copil variază în funcţie de vîrsta acestuia în limite bine precizate. Evaluarea acestor dimensiuni este posibilă, de obicei, pe clişeele renale simple sau urografice, iar interpretarea lor se bazează pe existenţa unor tabele de referinţă ce cuprind datele normale. Redăm un asemenea tabel, după O. B. Gatewood (1965), care cuprinde şi date referitoare la indicele renovertebral, grosimea corticalei, distanţa de la linia axială şi unghiul axial, împreună cu schema de calcul (tabelul XI).

Aprecierea valorii funcţionale a rinichilor. În afara situaţiilor extreme cînd rinichiul asigură fără nici un artificiu de tehnică o opacifiere corectă a cavităţilor renale sau, dimpotrivă, cînd este complet mut,

Fig. 41 — Bazinet ampular.

Fig. 42 — Bazinet bifid.

este practic dificil de a aprecia urografic valoarea funcţională a rinichilor din cauza multitudinii de factori ce intervin în calitatea opacifierii căilor excretorii: doza de substanţă de contrast, *clearance*-ul glomerular, capacitatea de absorbţie tubulară a apei, stărilor de deshidra-

tare a bolnavului, dilatațiile preexistente a cavităților excretorii în care urina stagnantă va dilua substanța de contrast eliminată, inegalitatea de talie a cavităților renale etc. În orice caz, nevizualizarea unilaterală a unui rinichi trebuie să sugereze, așa cum arată M. L. Sussman și colab.: (a) agenezia renală; (b) distrucția aproape completă a rinichiului respec-

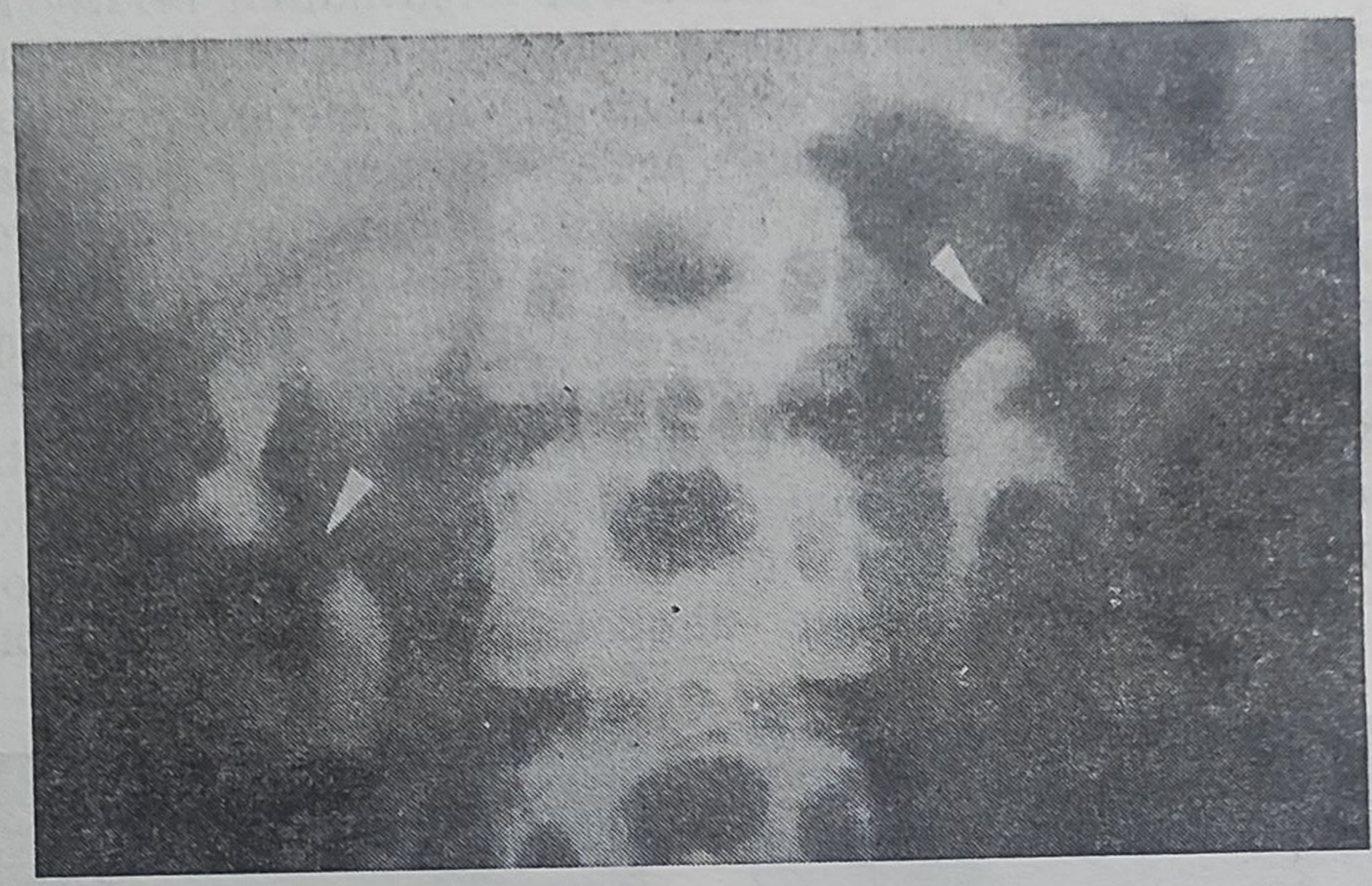


Fig. 43 — Amprente vasculare pe tija calicelor superioare.

tiv; (c) obstrucția totală sau foarte importantă a arterei renale, de exemplu prin infiltrația tumorală; (d) obstrucție importantă a fluxului renal prin stenoză a arterei renale; (e) excreție apoasă masivă cum poate să apară după înlăturarea unei obstrucții ca de exemplu după eliminarea recentă a unui calcul ureteral.

Numărul și amplasarea micilor și marilor calice, lungimea și confluența lor spre bazinet, variază considerabil de la caz la caz, indiferent de vîrstă. De la bazinetul ampular *(fig. 41)* în care micile calice se desprind direct din bazinet și care nu trebuie confundat cu o hidronefroză, pînă la bazinetul bifid în care cavitatea bazinetală lipsește aproape complet *(fig. 42)* pot exista nenumărate variante anatomice.

Este necesar de asemenea de a ști să recunoaștem imaginea unui calice de profil și, mai ales, în proiecție ortogradă, cînd poate fi confundat cu un calcul. De o deosebită importanță este și aprecierea corectă a distanței ce separă calicele de suprafața externă a rinichiului, pentru aprecierea grosimii parenchimului renal.

Amprente vasculare caliceale. Uneori pe urografiile la copil apare imaginea de defect de umplere liniar, de obicei la nivelul infundibulului calicelui superior *(fig. 43)*. Cercetările comparative urografice și arteriografice au demonstrat că imaginea se datorește în marea majoritate a cazurilor unor amprente vasculare arteriale (defect de umplere îngust, net conturat, cu traiect oblic sau vertical) sau venoase (defecte de umplere largi, cu contur șters și traiect orizontal). În practică, amprentele vascu-

lare sînt în general ușor de diferențiat de alte cauze generatoare de imagini lacunare caliceale ca stenoze tuberculoase, tumori, calculi radiotransparenți, cheaguri sanguine etc. Mai greu de precizat este însă în ce măsură o asemenea dispoziție vasculară reprezintă doar o variantă anatomică benignă sau, dimpotrivă, ea determină o compresiune ce jenează evacuarea caliceală, cu dilatație supraiacentă și evoluție spre pielonefrită cronică segmentară (sindrom Fraley). Această diferențiere este adesea greu de făcut și se bazează în special pe argumente urografice evolutive.

URETERUL

Ca și în cazul sistemului pielocaliceal, traiectul și dimensiunile ureterului normal depind nu numai de unele condiții de tonus și peristaltică, sau de dificultatea unei distensii uniforme, ci și de o limită largă de variante anatomice. Astfel, la sugar, ureterul normal se poate proiecta uneori pe linia mediană, în fața coloanei vertebrale L_4—L_5 sau, dimpotrivă, poate avea o situație foarte laterală. Calibrul ureteral este proporțional mai mare la sugar și copilul mic decît la adult și prezintă adesea, mai ales în perioada neonatală, incizuri sau plicaturi fine *„în acordeon“* în regiunea ureterală proximală (fig. 39, pag. 77), resturi ale valvelor ureterale din perioada fetală. Aceste plicaturi variază de la un clișeu la altul, mai ales în funcție de mișcările respiratorii. Ureterul normal poate de asemenea prezenta pe traiectul său sinuozități cu formarea de cuduri și bucle ce pot sugera eventuale obstrucții. Aceste sinuozități, variabile de la un clișeu la altul, fără a determina tulburări ale fluxului urinar, indică doar mobilitatea considerabilă a ureterului la această vîrstă. Numai modificările constante pe toată seria de clișee și care constituie deviații importante de la aspectul mediu obișnuit pot fi considerate patologice.

Aprecierea calibrului ureteral, ca și a sistemului pielocaliceal, trebuie făcută pe urografia de excreție, obținută în condiții fiziologice de opacifiere și nu pe clișeele de reflux în care opacifierea se face cu o presiune mult mai mare, creînd ectazii artificiale ale aparatului excretor superior.

VEZICA URINARĂ

La sugari și copii mici este sferică sau ovalară și are tendința de a se dezvolta în afara pelvisului, spre abdomen. O vezică normală poate fi uneori comprimată de ansele intestinale, luînd aspecte ce pot părea normale, dar care se modifică de la un clișeu la altul. Compresiunea abdominală a ureterelor realizată în cursul urografiei poate uneori separa artificial vezica în două porțiuni: una abdominală și alta pelvină. Față de linia mediană, vezica poate fi simetrică sau ușor oblică. Baza vezicii este situată pe simfiza pubiană sau ușor dedesubtul ei. Conturul vezicii în plenitudine, destinsă, este neted. Cînd însă vezica este incomplet umplută, conturul său poate fi mai puțin neted, ușor crenelat. La sugari se observă adesea formațiuni pseudodiverticulare orientate spre orificiul in-

tern al canalului inghinal, realizînd imaginea de *„vezică cu urechi“*. Aceste „urechi vezicale“ sînt vizibile cînd vezica este puțin sau moderat destinsă și dispar cînd umplerea este completă, deosebindu-se astfel de diverticulii adevărați. Bara interureterală poate fi văzută pe unele clișee

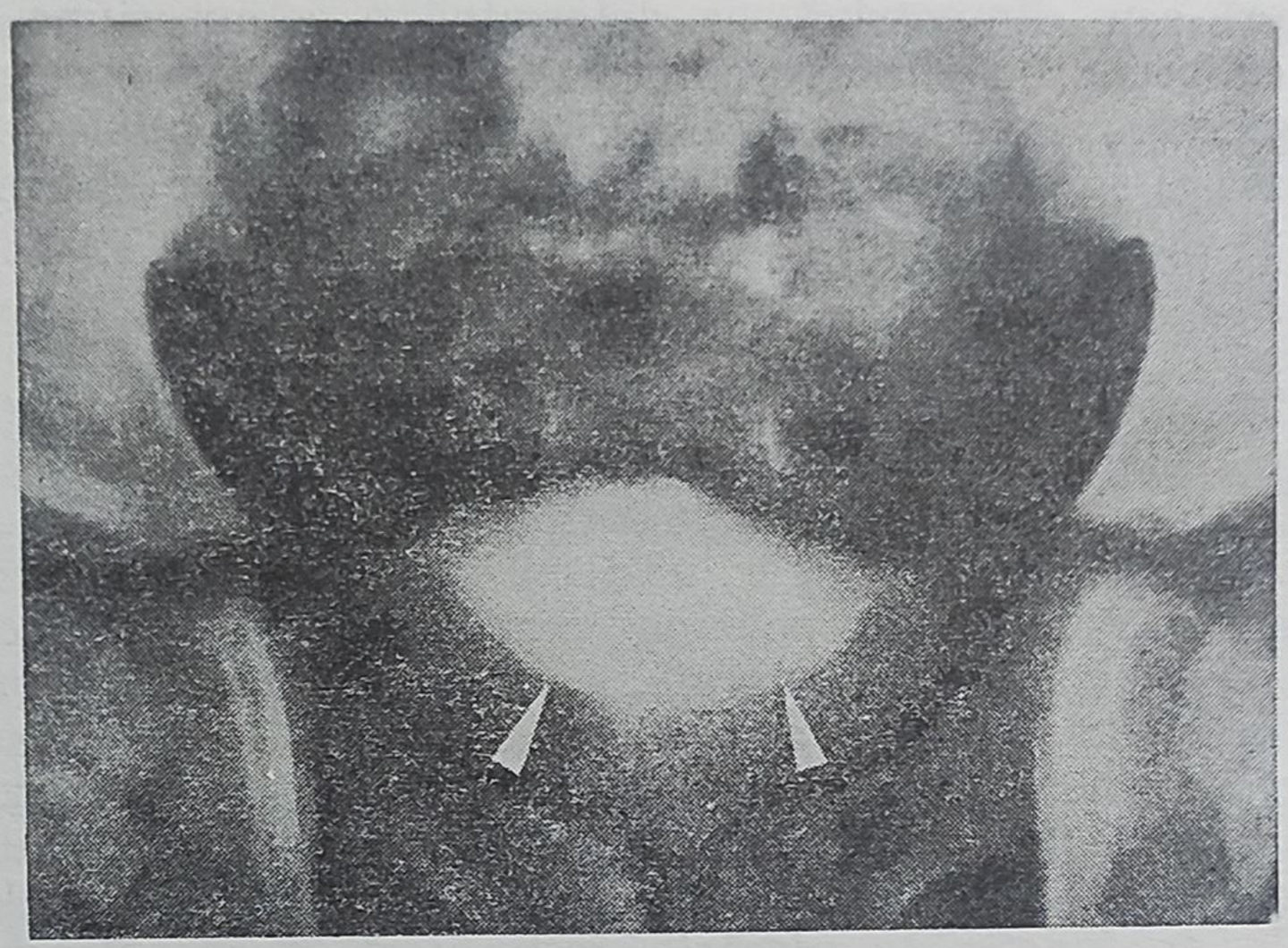


Fig. 44 — Bară interureterală.

Fig. 45 — Jet uretral.

ca un defect de umplere orizontal, ușor încurbat și este un semn anatomic normal *(fig. 44)*. În cursul urografiei la copil se poate întîlni de asemenea pe primele clișee un aspect de prelungire a opacității ureterului pelvin peste linia mediană, uni- sau bilateral, creînd falsa impresie de transpoziție ureterală *(fig. 45)*. Fenomenul se datorește ejectării puternice prin

meatul ureteral a unei cantități de urină cu o concentrare mare de substanță de contrast și este cunoscută, în general, sub denumirea de *„fenomen de jet ureteral“ (Jet Stream Fenomenon)*. Este considerat ca un aspect la limita normalului, putînd avea și semnificația unei tulburări de urodinamică de cauză pielonefritică.

URETRA

În mod normal la băieți, în timpul micțiunii, colul vezical se deschide la un diametru proporțional cu efortul de evacuare vezical, iar conturul vezicii este ușor crenelat. Uretra posterioară între colul vezical și ligamentul triunghiular apare ca o coloană de substanță opacă, ce se îngustează ușor anterior și posterior ligamentului.

În regiunea mijlocie a uretrei posterioare, *veru montanum*, produce un defect de umplere ovalar pe peretele posterior (fig. 35, pag. 74). Sub acesta, poate fi uneori vizibilă creasta uretrală, sub forma unui defect de umplere longitudinal, central, posterior.

7. EXPLORAREA IZOTOPICĂ A RINICHIULUI

Izotopii radioactivi au început să dobîndească importanţă din ce în ce mai mare ca metode complementare în explorarea rinichilor. Aportul adus de radioizotopi în acest sens se concentrează în trei direcţii: *nefrograma izotopică, scintigrafia renală* şi *clearanceurile cu radioizotopi.*

Nefrograma izotopică constituie o metodă de apreciere semicantitativă a funcţiei renale, permiţînd să se evalueze concomitent şi inegalitatea de funcţie a celor doi rinichi.

Nefrograma izotopică vine astfel să completeze bateria de teste privind funcţia renală. Prezintă avantajul că se poate executa ambulator, este inofensivă şi bine suportată de bolnavi. Se poate efectua şi la bolnavii gravi care nu suportă alte investigaţii. Substanţele radioactive mai frecvent utilizate în efectuarea nefrogramei izotopice sînt hipuranul I 131, a cărui perioadă de înjumătăţire este de 8 zile şi hipuranul I 125, cu perioada de înjumătăţire de 60 zile.

Nefrograma izotopică constă în detectarea radiaţiei corpusculare *(beta)* şi electromagnetice *(gamma)* de la nivelul proiecţiei cutanate a rinichilor, cu înregistrarea ei grafică. Pentru aceasta, bolnavului aflat în decubit dorsal şi bine hidratat în prealabil, i se fixează în dreptul rinichilor două sonde de scintilaţie, servindu-ne pentru aceasta de urografia intravenoasă. Se injectează apoi rapid, intravenos, hipuranul, cuplîndu-se sistemul de înregistrare pentru o perioadă de 15—20 minute.

Nefrograma izotopică normală constă din două trasee paralele, fiecare corespunzînd unui rinichi. Traseele au în componenţa lor trei segmente:

— Segmentul A—B, înscris la 10—15 secunde după injectarea substanţei radioactive, are un traseu aproape vertical, constă din sumarea radioactivităţii a trei compartimente: plasmatic, interstiţial şi renal. Segmentul este cunoscut sub numele de segment vascular sau segmentul apariţiei trasorului.

— Segmentul B—C are tot un traiect ascendent, mai lent decît primul, durează 3—5 minute de la injectarea substanţei radioactive. A primit denumirea de segment secretor, sau al fluxului renal. Punctul de maximă ascendenţă îl reprezintă momentul în care hipuranul apare în vezica urinară.

— Segmentul C—D reprezintă o curbă descendentă, înregistrată 15—20 minute după injectarea substanţei. Denumit şi segment excretor sau de drenaj, are o porţiune iniţială mai rapid descendentă, urmată pe nesimţite de alta, cu o desfăşurare mai lentă.

Nefrograma izotopică constituie o metodă paraclinică de precizare a suferinţei renale în următoarele circumstanţe patologice:

● *Hipertensiunea renovasculară*, în care există o aplatizare a traseului ce corespunde rinichiului cu flux sanguin scăzut. Există un paralelism între gradul obstrucţiei şi cel al stenozei arterei renale.

● *Precizarea existenței unui obstacol pe căile urinare.* În acest caz nefrograma izotopică poate furniza indicații privind existența obstacolului, gradul de cointeresare al parenchimului renal precum și gradul recuperării funcționale după îndepărtarea obstacolului. Etiologia obsta-

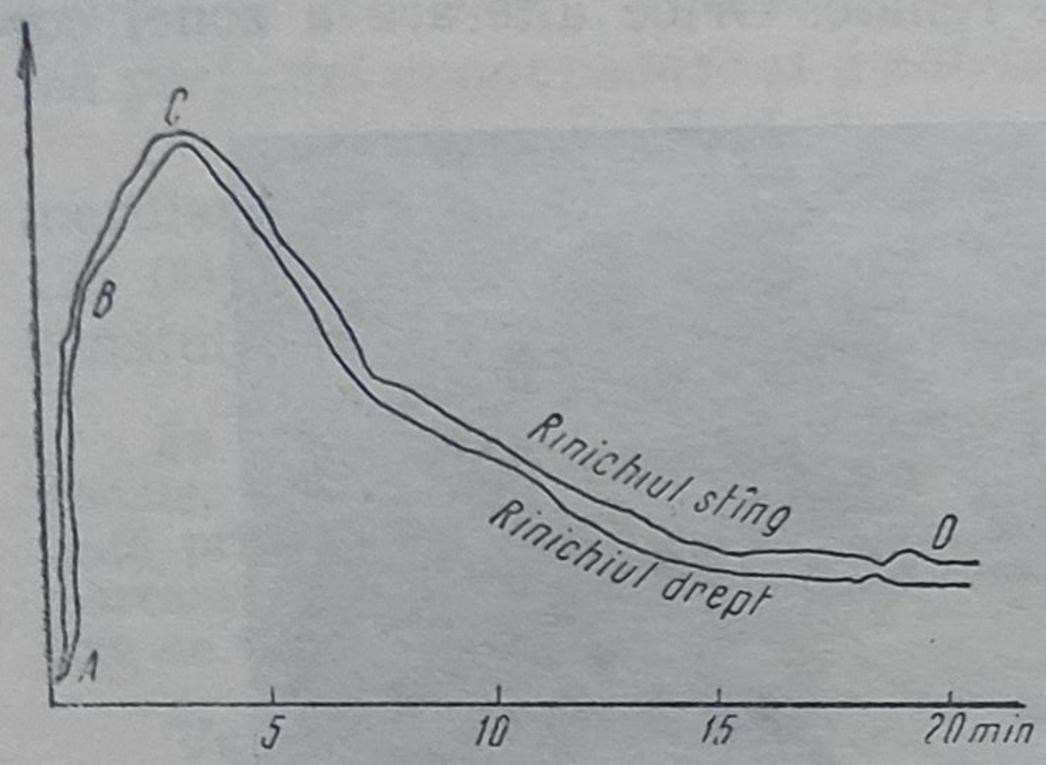


Fig. 46 — Nefrograma izotopică normală (după Fica V. și Ion I. C.).

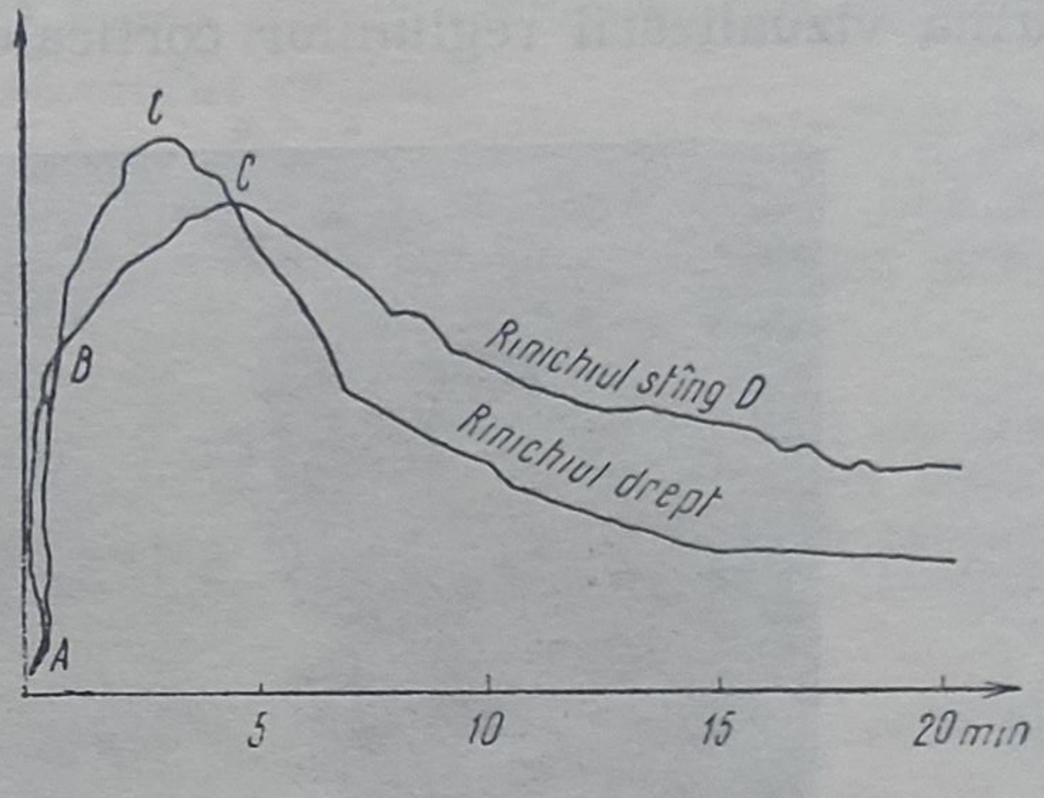


Fig. 47 — Nefrograma izotopică în stenoza arterei renale stîngi (după Fica V. și Ion I. C.).

colului nu poate fi precizată de nefrogramă, examenul radiologic și cel urologic sînt chemate să ajute în aceste circumstanțe.

Existența obstacolului pe căile urinare se traduce prin modificări considerabile ale segmentului de drenaj. Astfel de trasee se înregistrează în:

— hidronefroză, strictură ureterală, calculoză ureterală cu hidronefroză;

— insuficiență renală cronică avansată, în care nefrograma izotopică înregistrează o curbă puțin ridicată și care rămîne aplatizată. Curba este specifică pentru agenezиile renale, distrugeri mari de parenchim renal prin tuberculoză sau neoplasme și după nefrectomie;

— în insuficiența renală acută nefrograma izotopică poate preciza o origine subrenală a insuficienței prin modificarea segmentului de drenaj.

SCINTIGRAFIA RENALĂ

Scintigrafia renală constă în obținerea unei imagini plane, bidimensionale, cu marcarea conturului rinichilor.

Principiul constă în detectarea substanței radioactive fixate în rinichi și eliminate urinar, cu conectarea la un aparat de înregistrare, obținîndu-se conturul rinichilor. Pentru aceasta se injectează intravenos o cantitate de 100—150 mCi de substanță radioactivă, care poate fi Hg^{203}, Hg^{197} sau tehnetium 99 m, după o prealabilă diluare în 1—2 cm^3 ser fiziologic.

Înregistrarea se începe după 1—2 ore și se face timp de 45—60 minute. În acest timp bolnavul stă în decubit ventral, iar colimatarul fixat în regiunea renală

execută, sub comanda unui motor electric, o dublă mișcare: de lateralitate și de translație. Colimatarul este conectat cu un aparat de înregistrare, care trasează pe hîrtie sau film aspectul rinichiului.

Pe scintigrama normală rinichii apar ca două formațiuni egale, cu contururile bine delimitate, de aspect dens și omogen. Ea se formează în urma vizualizării regiunilor corticale renale. Orice alterare a zonei cor-

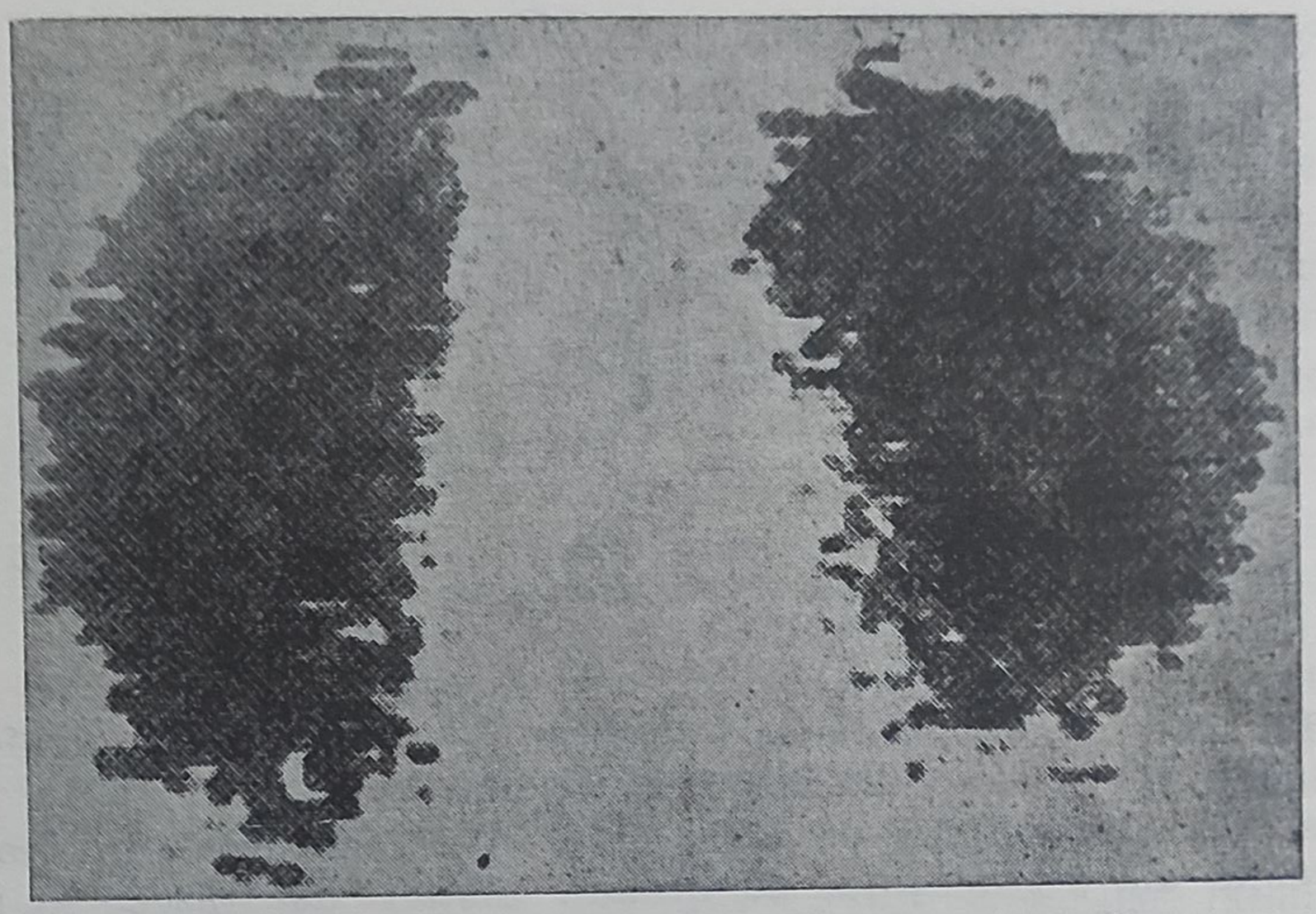


Fig. 48 — Aspectul normal al scintigramei renale.

ticale de tip neoplazic cicatriceal sau scleros duce la o modificare a aspectului scintigrafic normal.

Utilitatea scintigramei renale rezidă în depistarea unor afecțiuni renale în care este antrenată și corticala, ca:

— diagnosticul anomaliilor renale, cum ar fi: modificările de sediu ale rinichilor, modificările de număr, modificările de volum (hipoplazie, hiperplazie, polichistoză);

— evidențierea unei formațiuni tumorale benigne sau maligne, care are un diametru mai mare de 2 cm;

— afecțiuni renale unilaterale sau predominent unilaterale;

— insuficiența renală cronică, cînd apare o scădere marcată, bilaterală, a fixării mercurului radioactiv de aspect normal.

Scintigrama renală, practicată ca un examen de rutină în hipertensiunea arterială, exclude cu mare probabilitate o hipertensiune de origine renovasculară.

Rinichiul mut urografic și care apare scintigrafic cu posibilități de recuperare funcțională, nu va fi nefrectomizat.

Limitele scintigrafiei renale sînt impuse de faptul că nu dă înregistrări specifice unor anumite nefropatii, aceeași imagine poate fi produsă prin mecanisme diferite, de aceea interpretarea ei se va face ținînd cont de contextul general.

CLEARANCE-URILE CU RADIOIZOTOPI

Aplicarea metodelor izotopice în determinarea filtratului glomerular și a fluxului sanguin renal se bucură azi de o apreciere din ce în ce mai largă, ținînd cont de avantajele metodei, ca: *tehnică mai simplă; exactitate mai mare; comoditate mai mare pentru bolnav, prin suprimarea perfuziei endovenoase și a cateterismului vezical.*

a) **Determinarea filtrării glomerulare.** În determinarea filtrării glomerulare se utilizează ca substanțe radioactive compuși iodați 131 sau 125 (alyl-inulină cu I^{131} sau I^{125}, hipaque I^{131}, renografin I^{131} sau iothalamatul de Na I^{131}.

Se procedează la injectarea intravenoasă a uneia din substanțele mai sus menționate, făcîndu-se calcularea *clearance*-urilor în funcție de radioactivitatea înregistrată prin detectorii de raze gamma situați în diverse zone ale corpului sau prin marcarea diferențelor de radioactivitate la prize de sînge recoltate la intervale fixe de timp.

Valorile obținute cu aceste substanțe se apropie sensibil de cele obținute prin proba la inulină.

b) **Determinarea fluxului sanguin renal.** Substanța radioactivă de tipul PAH-ului, hipuranului sau diodrastului marcat cu iod radioactiv se injectează intravenos. Se recoltează apoi prize de sînge, la intervale de timp în care se determină radioactivitatea, rezultatele înscriindu-se pe coordonate semilogaritmice.

Injectarea concomitentă a două substanțe permite determinarea în cadrul aceleiași probe atît a filtrării glomerulare, cît și a fluxului sanguin renal.

8. IMUNOFLUORESCENȚA

Plecînd de la ideea mecanismului imunologic aflat la baza glomerulopatiilor, în ultimii ani s-a extins din ce în ce mai mult cercetarea prin imunofluorescență a materialului bioptic recoltat de la bolnavii cu afecțiuni glomerulare. S-au reușit astfel să se aducă, grație acestei metode, argumente în favoarea mecanismului imunologic a unor glomerulopatii, să se separe glomerulopatiile imunologice de cele neimunologice, precum și să se poată diferenția, pe baza aspectului în cadrul glomerulonefritelor imunologice, cele prin anticorpi antimembrană bazală de cele prin complexe antigen-anticorp circulante.

Imunofluorescența este o metodă imunohistochimică ce permite evidențierea și localizarea unor cantități mici de antigen cu ajutorul unor anticorpi cuplați cu fluorocromi. Ea a fost inițiată de Conns A. H. și colab. în 1941 și aplicată în clinică după 1950, în urma unor perfecționări tehnice, de atunci și pînă astăzi suferind numeroase îmbunătățiri.

PRINCIPIUL METODEI

Evidențierea antigenilor se face prin marcarea anticorpilor (așezați în strat unimolecular în jurul antigenelor) cu ajutorul fluorocromilor care, sub iradierea cu raze ultraviolete, vor emite o lumină ce poate fi albastră, verde, roșie sau albă, în funcție de tipul fluorocromului.

Anticorpii utilizați în imunofluorescența rinichiului sînt obținuți în urma unui proces complicat în care anumite fracțiuni globulinice din serul uman, separate și purificate, sînt injectate la animal. Fracțiunile globulinice injectate joacă rolul unor antigene, realizînd un ser antiglobulinic specific, conținător al anticorpilor. Din acest ser antiglobulinic specific, se separă (prin metode speciale) imunoglobulinele, care, pentru a fi utilizabile în imunofluorescență sînt cuplate, în prealabil, cu fluorocromii.

Fluorocromul se leagă de anticorpi covalent, prin radicalii liberi ai proteinelor, la un pH optim cuprins între 7—7,4. Fluorocromii trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

— să aibă o fluorescență mare, care să se păstreze în timp;

— să nu denatureze proprietatea anticorpului de a se uni în mod specific cu antigenul;

— fluorocromul necuplat să poată fi îndepărtat ușor și complet de conjugatul fluorocrom-anticorp;

— să fie cît mai stabili.

Aceste condiții sînt îndeplinite de: izotiacanatul de fluoresceină, clorura acidului dimetil-aminoftalen-sulfonic și izotiocianatul sau clorura acidă a Lissamin-Rhodaminei B 200 sau izotiocianatul de tetra-metil-rodamină.

TEHNICA DE LUCRU

Studiul imunohistochimic al rinichiului parcurge următoarele etape:

1. **Prelevarea fragmentului de țesut renal** prin puncție bioptică și supunerea acestuia, imediat, la o temperatură cuprinsă între —70°C și —190°C în diverse amestecuri refrigerente.

2. **Fixarea în acetonă, alcool etilic absolut sau alcool metilic.** Uneori, această etapă este sărită, țesutul refrigerat fiind trecut direct la secționare.

3. **Secționarea,** la criostat, la o temperatură de —20°C, cu realizarea unor fragmente de 4—6 microni.

4. **Colorarea** se face în timpi diferiți după procedeul tehnic utilizat. În acest sens se poate recurge la:

a) *Colorarea directă* constă în aplicarea peste fragmentul de țesut aflat într-o cameră umedă a serului imunofluorescent standardizat, timp de 30 minute. Se procedează apoi la o spălare cu tampon fosfat timp de 10—15 minute, urmată de o uscare la temperatura camerei, cu o durată de alte 10—15 minute, după care va fi montat în alcool polivinilic sau „*fluoromont*". Prin această metodă substratul celular purtător de antigene este pus în contact în mod direct cu anticorpul fluorescent.

b) *Colorarea indirectă* (Sandwis), în care în primul timp preparatul este acoperit timp de 30 minute, tot în cameră umedă, cu un ser specific nefluorescent. După o spălare cu soluție tampon fosfat timp de 15 minute, urmată de o uscare la temperatura camerei timp de 20 minute, preparatul este supus în al doilea timp colorării cu ser antiglobulinic fluorescent timp de 30 minute în cameră umedă. Spălarea, uscarea și montarea ulterioară colorării se fac întocmai ca pentru metoda directă. Prin această metodă, în primul timp substratul celular, purtător de antigene, este pus în contact cu anticorpi specifici, realizînd cuplarea AG cu AC. În al doilea timp, prin adăugarea peste cuplul AG—AC format în etapa precedentă a serului antiglobulinic specific fluorescent, se realizează o fluorescență care evidențiază antigenul în mod indirect.

c) *Colorarea cu 3 ingrediente (fixare de complement),* în care în primul timp preparatul este acoperit 30 de minute în cameră umedă cu un ser specific nefluorescent, inactivat prin îndepărtarea complementului, dar la care s-a adăugat, în părți egale, ser proaspăt de cobai (alexină) diluat 1/10. Urmează operația de spălare și uscare după același procedeu ca în metoda indirectă. Timpul doi constă din colorarea preparatului cu un ser antialexinic fluorescent. Spălarea, uscarea și montarea se fac întocmai ca pentru metoda directă. Prin această metodă, în primul timp substratul celular purtător de antigene este pus în contact cu serul specific nefluorescent, din care s-a îndepărtat complementul. Se realizează astfel cuplarea AC și AG. Adăugarea serului proaspăt de cobai aduce în reacție alexina sau complementul, în urma căruia la sfîrșitul primului timp s-a realizat secvențialitatea AG—AC— complement de cobai. În al doilea timp, prin adăugarea serului anticobai fluorescent se obține colorarea propriu-zisă care evidențiază secvențialitatea antigen-anticorp-complement de cobai prin fixarea fluorocromului de alexină.

5. **Examinarea preparatelor** se va face la un microscop cu lentile acromatice sau apocromatice la al cărui ocular s-a montat un filtru galben GG 9. Sursa de

lumină utilizată va trebui să fie bogată în ultraviolete, motiv pentru care se va recurge la o lampă electrică cu vapori de mercur sub presiune, sau un arc voltaic cu electrozi de cărbune. Fasciculul de lumină va trebui să fie lipsit de razele roşii şi infraroşii, precum şi cele ale spectrului vizibil. Îndepărtarea primelor se

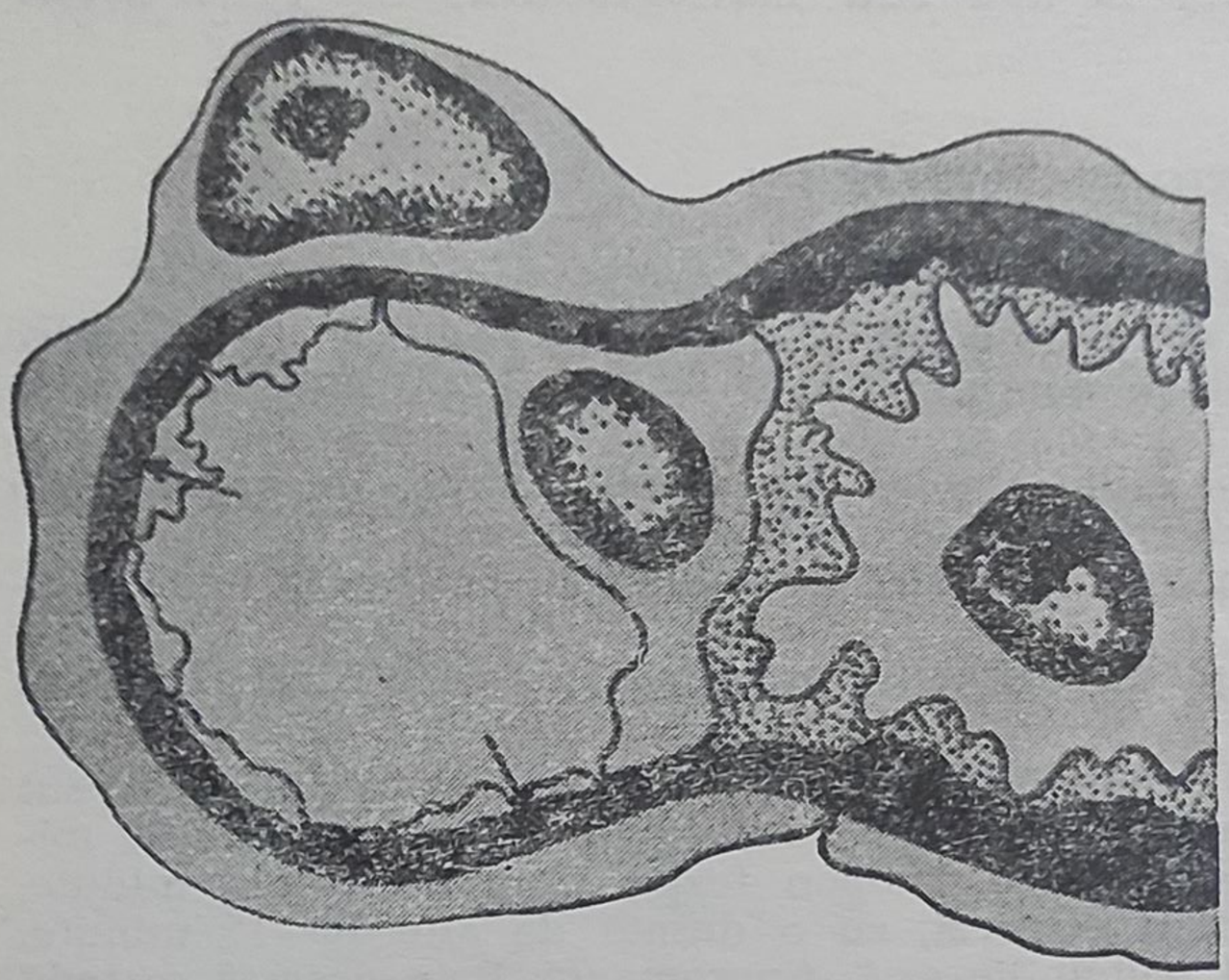


Fig. 49 — Schema unei glomerulonefrite prin anticorpi antimembrană bazală. Depozitele se fixează pe membrana bazală (MB) a capilarelor glomerulare (după J. Bariéty).

Fig. 50 — Depozite lineare de gammaglobuline de-a lungul membranei bazale într-un caz de glomerulonefrită din sindromul Goodpasture (×250 după J. Bariéty).

face trecînd fasciculul printr-o cuvă de cuarţ cu soluţie de sulfat de cupru, iar cele ale spectrului vizibil vor fi reţinute de filtrul Wood U.G.I. Fotografierea se face pe filme alb-negru, cu sensibilitatea de 29—40 DIN, cu o expunere de 3—5 minute

Imunofluorescența ca metodă de vizualizare a reacției antigen-anticorp este superioară celorlalte modalități de evidențiere a acestei reacții, cum ar fi: aglutinarea pasivă, hemaglutinarea, reacția la antiglobuline, reacția de fixare a complementului.

Superioritatea imunofluorescenței constă din: *tehnicitate relativ simplă; posibilitatea efectuării unor investigații în serie; sensibilitate mare ce depășește net alte metode; permite evidențierea reacției antigen-anticorp la nivelul celular; permite evidențierea a doi anticorpi pe același preparat prin utilizarea unui ser fluorescent bivalent; permite decelarea unor anticorpi incompleți.*

STUDIUL GLOMERULOPATIILOR ÎN IMUNOFLUORESCENȚĂ

O serie de observații de ordin clinic, biologic și experimental aduc argumente pentru mecanismul imunologic ce stă la baza majorității glomerulopatiilor. Imunofluorescența permite nu numai diferențierea glomerulopatiilor neimunologice de cele imunologice, ci și precizarea în cadrul celor din urmă a dispoziției și tipului de imunoglobuline și complement. Astfel s-a putut preciza că în glomerulonefritele prin anticorpi antimembrană bazală, a căror prototip experimental sînt nefritele Masugi și Steblay, avînd corespondent în patologia umană sindromul Goodpasture, G N rapid progresive, unele G N cronice și unele G N pe rinichi transplantat, imunoglobulinele și complementul se dispun în depozite continui lineare (fig. 49 și 50) situate de-a lungul membranei bazale subendotelial.

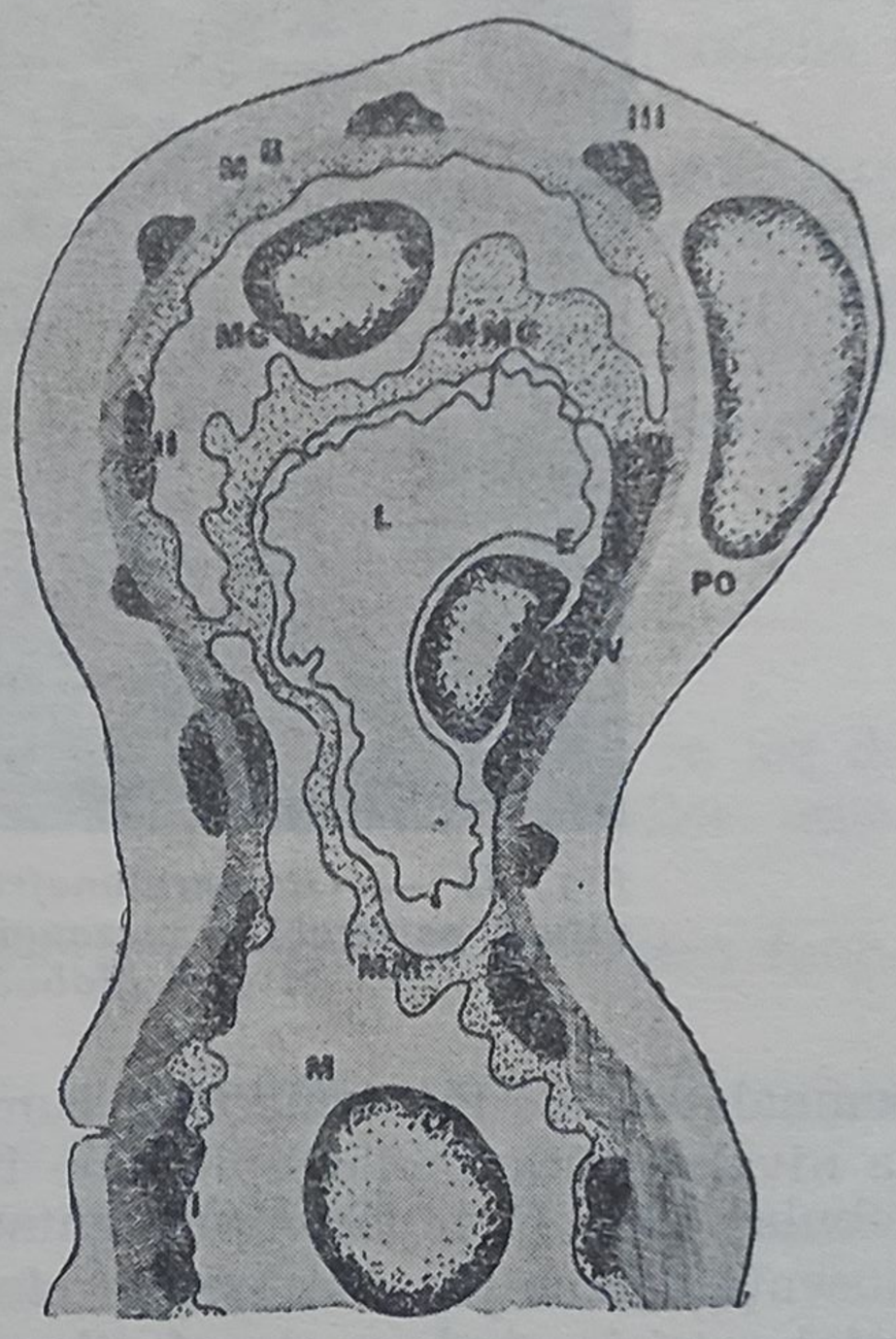


Fig. 51 — Reprezentarea schematică a unei glomerulonefrite parieto-proliferative (după J. Barièty). Depozitele sînt la nivelul mezangiului I; în mezangiul alunecat II; în pereți în poziție superficială III și subendotelială IV; MG — celulă mezangială alunecată; MMG — matrice mezangială alunecată.

Spre deosebire de acestea, se diferențiază depozite granulare, dispuse discontinuu, neregulat, de-a lungul membranei bazale (fig. 51 și fig. 52) în glomerulonefritele prin complexe antigen-anticorpi circulanți, din care menționăm nefritele experimentale din boala serului Heyman și nefrita spontană a șoarecilor NZB×NZW, cărora le corespund în patolo-

gia umană următoarele tipuri de glomerulopatii: G N acută poststreptococică, G N din lupusul eritematos diseminat, G N extramembranoase, majoritatea G N cronice, G N din crioglobulinemia mixtă, endocarditele bacteriene subacute, paludism, boala serului și unele G N survenite pe rinichiul transplantat. În cadrul acestor glomerulopatii sînt demne de

Fig. 52 — Glomerulonefrită parietoproliferativă cu fixare difuză parietală și mezangială a serului fluorescent anti β_1 C și β_1 A globulină umană — ×280.

semnalat unele particularități cum ar fi: dispunerea depozitelor granulare la nivelul semilunelor epiteliale în G N subacută, realizarea unui aspect lobular în G N hipocomplementară. Tot ca o particularitate menționăm absența imunofluorescenței în sindromul nefrotic cu leziuni glomerulare minime și în sindromul nefrotic congenital și prezența depozitelor granulare difuze în restul formelor histologice din sindromul nefrotic.

9. INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ (I.R.A.)

Prin insuficiența renală acută se înțelege sindromul clinic, umoral și urinar, provocat de suspendarea bruscă, completă și parțial reversibilă a funcțiilor renale (Proca).

Insuficiența renală acută poate fi consecința unor cauze numeroase, care printr-un mecanism fiziopatologic comun duc la o simptomatologie clinico-biologică omogenă, comună. Totuși, în funcție de cauză, se imprimă nuanțe diferite, particularități anatomopatologice, umorale, evolutive și terapeutice, a căror sesizare este foarte importantă în recuperarea bolnavului.

ETIOLOGIE

Cauzele care pot duce la I.R.A. sînt numeroase și variate ca loc de acțiune și intensitate. În funcție de locul de acțiune a factorilor etiologici, I.R.A. poate fi:

1) **I.R.A. prerenală,** de cauză circulatorie și îmbracă un aspect funcțional. Este consecutivă:

a) *unui șoc hipovolemic cauzat de:* hemoragii acute, deshidratări acute, insuficiență suprarenală acută, arsuri întinse, postoperator;

b) *unui colaps vascular:* infecții acute, intoxicații acute, traumatisme, insolație, unele boli neurologice, *transfuzii incompatibile,* șoc alergic.

2) **I.R.A. de cauză renală,** prin leziuni distructive ale parenchimului renal, cu interesare glomerulară, tubulară sau vasculară ca:

a) *interesare vasculară* în: coagulare diseminată intravasculară, sindromul hemolitico-uremic, embolii ale arterei renale, tromboze ale arterei renale, tromboze ale venelor renale;

b) *interesare glomerulară* în: *glomerulonefropatii acute* (poststreptococice, lupus eritematos, glomerulonefrita rapid proliferativă); *glomerulopatii cronice* (sindrom nefrotic corticorezistent, purpura anafilactică);

c) *interesare tubulară, cu realizarea unei necroze tubulare acute:* toxice tubulare (cloroform, săruri ale metalelor grele, insecticide organice); hemoglobinurie; mioglobinurie; leziuni vasculare renale;

d) *interesare interstițială:* pielonefrita acută (rar), pielonefrita cronică;

e) *nefrite familiale cronice:* nefrita hematurică familială, cistinoza;

f) *anomalii structurale:* rinichiul polichistic, rinichiul hipoplastic, oligomeganefronia, boala chistică medulară, anomalii ale aparatului urinar inferior;

g) boli neoplazice: leucemia, limfoamele, tumori renale.

3) **I.R.A. de cauză postrenală,** în care urina se formează în rinichi, dar este împiedicată scurgerea ei prin căi printr-un proces obstructiv extrinsec sau intrinsec ca: anomalii congenitale ale joncțiunii pieloureterale; stricturi ureterale; tumori; litiază; hematoame.

PATOGENIE

Realizarea oligoanuriei din I.R.A. este consecința a trei mecanisme patogenetice, fiecare acționînd cu o anumită intensitate, în funcție de cauza generatoare.

A. **Reducerea pînă la abolire a filtratului glomerular.**

Aceste procese se produc consecutiv, prin:

1. *Scăderea volumului de sînge care irigă glomerulii prin:*

a) *scăderea izolată a presiunii sanguine din artera renală* în: compresiune extrinsecă acută, ocluzie parțială sau totală, spasm vascular;

b) *scăderea izolată a presiunii hidrostatice în capilarele glomerulare:* reflexul Trueta;

c) *scăderea irigației din capilarele glomerulare prin modificări anatomice:* proliferări endoteliale, scleroze glomerulare.

2. *Scăderea presiunii eficace de filtrare prin:*

a) *scăderea presiunii hidrostatice în capilarele glomerulare* consecutiv: hipotensiunii arteriale sistemice (valori sub 60 mmHg se însoțesc de sistarea filtrării glomerulare; scăderea TA din artera renală; scăderea izolată a presiunii hidrostatice din capilarele glomerulare;

b) *creșterea presiunii interstițiale renale (oprește filtrarea la 40 mmHg);*

c) *hiperpresiunea din căile urinare, care însoțește unele malformații de căi, anihilînd presiunea de filtrare.*

B. **Reabsorbția tubulară completă a urinii primitive prin celulele tubulare necrozate, printr-un proces de retrodifuziune.**

În acest caz, oligoanuria din I.R.A. s-ar datora reabsorbției urinii primitive și nu scăderii filtratului glomerular.

C. **Obstrucția tubilor renali**

Cauzele care duc la obstrucția tubilor renali pot fi:

1. *Endogene* prin:
   a) *precipitate intraluminale* de: mioglobină, hemoglobină, sulfamide, proteine, substanțe iodate;
   b) *edem masiv al celulelor tubulare, în urma unor perfuzii intempestive cu Dextran cu greutate moleculară mică.*
2. *Exogene, cu comprimarea lumenului tubular în urma edemului interstițial.*

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Leziunile morfopatologice din I.R.A. sînt diferite (ca întindere și intensitate), în funcție de cauza și mecanismul patogenic care stau la baza ei.

Macroscopic, rinichiul apare mărit de volum, cu capsula ușor detașabilă și parenchimul herniind ușor la secțiune.

Microscopic, leziunile interesează tubul, glomerulul și interstițiul.

1. *Leziunile tubulare* sînt cele mai marcate, dar și răspunzătoare de modificările clinicobiologice din I.R.A. Îmbracă două aspecte diferite în funcție de cauza care le induce: substanțele nefrotoxice sau ischemia.

a) *Tipul nefrotoxic*, caracterizat prin lezarea globală a tubilor proximali. Celulele tubulare prezintă leziuni de grade diferite, în funcție de cantitatea de toxic absorbit, de leziuni degenerative (ca tumefacție, intumescență tubulară, degenerescență granulară și vacuolară, degenerescență grasă, incluzii hialine) pînă la necroză celulară. Membrana bazală rămîne întotdeauna integră.

b) *Tipul ischemic*, în care leziunile sînt focale, cu realizarea unei alternanțe de tubi lezați și tubi de aspect normal. Leziunile celulare îmbracă același aspect ca în tipul nefrotoxic. Ceea ce diferențiază cele două tipuri este prezența leziunilor membranei bazale tubulare cu fragmentarea, granularea sau dispariția pe anumite porțiuni ale acesteia.

Integritatea sau lezarea membranei bazale tubulare vor imprima o anumită arhitectonică și funcționalitate tubului în procesul de regenerare. Membrana bazală integră permite celulelor tubulare nou formate „să-și găsească calea" și să se dispună de-a lungul ei, refăcînd nefronul arhitectonic și funcțional. Leziunile membranei bazale și în special dispariția ei pe anumite porțiuni vor face ca celula să nu mai primească o dispoziție ordonată, să hernieze în afara tubului, să realizeze o regenerare anarhică fragmentară, de tip adenomatos, tubul devenind afuncțional.

2. *Leziunile glomerulare* sînt prezente prin: hiperemie capilară, hipertrofie endotelială, alterări ale membranei bazale, balonizări ale celulelor epiteliale, edem subcapsular, rar depozite proteice subcapsulare și intracapsulare.

3. *Interstițiul* este puternic edemațiat și cu infiltrat interstițial în leziunile ischemice și normal în cele nefrotoxice.

SIMPTOMATOLOGIE

Simptomatologia clinică din I.R.A. este unitară, în ciuda multiplicității factorilor etiologici care o pot determina, avînd însă totdeauna mecanism patogenetic și fiziopatologic comun.

Evoluția normală a I.R.A. permite a diferenția trei faze, fiecare avînd un corespondent simptomatic bine conturat.

1. **Faza de debut sau de invazie** se caracterizează printr-o simptomatologie diferențiată, în funcție de agentul etiologic: intoxicație, infecție, septicemie, traumatism, arsuri, stare de șoc, colaps.

Oliguria, instalată uneori pe nesimțite și nesesizată de bolnav, la care se poate asocia uneori hipotensiunea arterială, este semnul ce prevestește instalarea I.R.A.

Faza durează din momentul acțiunii noxei și pînă la apariția oligoanuriei și poate fi de ore, zile sau săptămîni.

2. **Faza oligoanurică,** cu durată de 1—2 zile pînă la o săptămînă, rar mai mult, se caracterizează prin simptome comune tuturor formelor de I.R.A., cu:

a) *Oligoanurie* (simptom cardinal) constă în reducerea marcată, pînă

la anularea totală a eliminării de urină; afirmarea ei se face ţinînd cont de diureza normală la diferite vîrste.

b) *Examenul urinii* evidenţiază: modificarea aspectului (urini hipercrome, uneori tulburi, alteori hematurice); proteinurie; sediment urinar bogat (cu prezenţa hematiilor, leucocitelor, cilindrilor, sărurilor); eliminarea de uree urinară scăzută, comparativ cu nivelul sanguin.

c) *Manifestările digestive*, prezente într-un număr foarte mare de cazuri, constau din vărsături şi scaune diareice, la care se adaugă în multe cazuri greţuri, meteorism abdominal, mucoasă uscată, uneori cu evidente leziuni de stomatită.

d) *Simptome cardiovasculare* constînd din: tahicardie, modificări diverse de ritm cardiac, la care se asociază suferinţe traduse bioelectric pe EKG şi cauzate de tulburările hidroelectrolitice. Pericardita uremică se întîlneşte mai rar, fără a fi însă de excepţie. TA poate fi crescută sau scăzută.

e) *Simptomatologia nervoasă* se traduce prin: astenie, contracturi musculare, hiperreflectivitate osteotendinoasă, convulsii, tetanie, tulburări psihice, subcomă sau comă.

f) *Manifestările respiratorii* constau din dispnee (consecutiv acidozei) sau simptomatologia unei pneumopatii supraadăugate.

g) *Investigaţiile de laborator* evidenţiază:

- *retenţie azotată*, în special pe seama creşterii ureei şi mai puţin pe a creatininei sau acidului uric;
- *tulburări hidroelectrolitice* cu: hiperpotasemie (6—9 mEq/l) cu simptomatologia consecutivă (nervoasă, cardiacă şi digestivă); hiponatremie (prin diluţie); hipocalcemie; hipocloremie; hipermagneziemie; acidoză metabolică;
- *tulburarea metabolismului protidic:* hipoproteinemie; creşterea fracţiunilor α_1, α_2 şi γ-globulinelor;
- *tulburarea metabolismului glucidic:* scăderea toleranţei la glucide; hiperglicemii tranzitorii;
- *tulburări hematologice:* anemie normocromă; leucocitoză; sindrom hemoragipar.

3. **Faza de reluare a diurezei** începe în momentul creşterii cantităţii de urină emisă, depăşind valoarea diurezei normale pentru vîrsta copilului, fapt pentru care poartă şi numele de faza poliurică. Eliminarea crescută de urină hipo- sau izostenurică se însoţeşte de o perioadă de timp de pierderi urinare de electroliţi, în special de Na, consecinţă a refacerii morfologice şi funcţionale incomplete a epiteliului tubular. După circa 5—6 zile de la instalarea poliuriei, echilibrul umoral se restabileşte, starea generală se ameliorează, simptomele se atenuează treptat.

DIAGNOSTIC POZITIV ŞI DIFERENŢIAL

Diagnosticul pozitiv al I.R.A. se face relativ uşor, pe baza anamnezei, simptomatologiei clinice şi de laborator.

Pentru precizarea unei I.R.A. trebuie stabilite:

- etiologia insuficienţei renale;

● stadialitatea funcțională sau organică a suferinței renale, pe baza unor criterii suficient de concludente (tabelul XII).

Simptomul clinic dominant din I.R.A. fiind oligoanuria se impune în primul rînd a face diagnosticul diferențial cu toate cauzele de anurie, atît

TABELUL XII

Parametri	*Stadiu funcțional*	*Stadiu organic*
Diureza	Oligoanurie	Oligoanurie
Densitatea Osmolaritatea	mare > 400 mOsm/l	mică mai < ca a plasmei
Ureea urinară	> 10 g	<
Na urinar	<	>
K urinar	>	<
Raport $\frac{Na}{K}$ urinar	< 1	> 1
Lizozimuria	absentă	mai > 20 μg/ml

subvezicale cît și supravezicale. Diferențierea de acestea se poate face cu relativă ușurință pe baza simptomatologiei clinice și a datelor de laborator.

Diferențierea I.R.A. de anuriile terminale din insuficiența renală cronică se face ușor, pe baza antecedentelor renale ale copilului.

EVOLUȚIE. COMPLICAȚII. PROGNOSTIC

Se cunosc două modalități evolutive ale I.R.A.:

a) *Evoluția obișnuită spre vindecare*, cu trecerea prin cele trei stadii descrise anterior, cu intrarea în convalescență după 3 săptămîni. La unii copii se remarcă prezența pe o perioadă de cîteva luni a unor tulburări de funcție parțială, realizînd: nefrita prin care se pierde apă, nefrita prin care se pierde sodiu, nefrita prin care se pierde potasiu, tulburări cu caracter tranzitoriu și recuperarea funcțională tubulară integrală.

b) *Moartea*, care apare de cele mai multe ori în faza oligoanurică a I.R.A., ca o consecință a gravelor tulburări de homeostazie.

Complicaţiile care însoţesc I.R.A. pot fi: *infecţii, hemoragii, tulburări hidroelectrolitice.*

I.R.A. are totdeauna un *prognostic grav* sau rezervat, în funcţie de: etiologie, vîrsta copilului, perioada de oligoanurie, intensitatea şi gravitatea tulburărilor homeostatice.

TRATAMENT

A. Regim igienodietetic

1. *Repaus absolut la pat.*

2. *Limitarea aportului lichidian zilnic,* în funcţie de pierderile urinare, extrarenale şi apa provenită din oxidaţie (20—30 ml la 100 cal./zi). În acest sens, este necesară o evaluare precisă a lichidelor pierdute şi administrate, ţinînd cont că:

H_2O ingerată+H_2O provenită din oxidaţie=H_2O din urină+H_2O pierdută prin piele şi pulmon+H_2O pierdută prin scaun.

Cel mai bun indicator al balanţei lichidiene este greutatea corporală. De aceea copilul va fi cîntărit de mai multe ori pe zi. Creşterea în greutate, concomitent cu o scădere a Na seric indică un aport lichidian excesiv.

La copilul aflat în oligoanurie severă se recomandă ca aportul lichidian iniţial să nu depăşească 300—400 ml/m^2 suprafaţă corporală, considerîndu-se că astfel se acoperă pierderile prin piele, pulmon şi scaun. Pentru o evaluare ulterioară a necesarului hidric se va ţine cont de corelaţia existentă între apa ingerată — apa pierdută — greutate — valorile Na seric.

Lichidele necesare vor fi administrate (cel puţin în prima fază) prin perfuzie endovenoasă sub formă de glucoză 30% (care aduce un aport caloric), preferabil printr-un cateter introdus într-o venă centrală, venele periferice suferind sub influenţa soluţiei hipertone un proces de tromboză.

3. *Aport caloric normal:*

— 1—10 kg=100 cal/kg corp/zi;
— 10—20 kg=1 000 cal/zi+100 cal la fiecare 2 kg peste 10 kg;
— >25 kg=1 600 cal/zi+100 cal la fiecare 5 kg peste 25 kg.

Aportul caloric normal va fi asigurat în cea mai mare parte de glucide, la care se vor asocia lipidele. Prezenţa unei simptomatologii digestive (greţuri, vărsături), impune, cel puţin în prima fază, o alimentaţie parenterală prin soluţii glucozate hipertone şi perfuzii de lipide emulsionate.

4. *Restricţia aportului de Na* la nivelul pierderilor urinare.

B. Tratament medicamentos

a) *Tratamentul etiologic vizează anihilarea sau înlăturarea cauzei determinante a I.R.A.*

b) *Tratamentul patogenetic urmărește corectarea unor perturbații întîlnite în tabloul biologic:*

1) *Corectarea deficitului de lichid din sectorul extracelular și a tulburării echilibrului acido-bazic.*

Se va face prin perfuzarea de soluții hidroelectrolitice (în funcție de ionogramă și Astrup) folosind sol. bicarbonat de sodiu 8,4%, THAM, NaCl 5,8% vehiculate în soluție de glucoză. Cantitatea de lichide va fi de circa 20 ml/kg corp perfuzate într-un ritm lent, pînă la obținerea unui turgor normal. În deshidratări mari, cantitatea de lichide perfuzate ajunge la 60—120 ml, iar în arsuri chiar la 200 ml/kg. Arsurile beneficiază și de administrarea unor soluții coloidale, a căror cantitate însă nu trebuie să depășească 20 ml/kg/corp. De menționat că perfuziile cu soluții hidroelectrolitice impun o monitorizare continuă, cu determinarea repetată a Na seric, diurezei și greutății copilului.

2) *Combaterea oligoanuriei și obținerea diurezei cu:*

— perfuzie cu 0,5 g/kg/corp, manitol, adică 2,5 ml/kg/corp din soluția 20 %;

— Furosemid intravenos 1—3 mg/kg/corp/zi.

3) *Combaterea hiperkaliemiei.* Hiperkaliemia, prin consecințele sale asupra inimii, impun o atitudine de mare urgență, cu scopul diminuării valorii sale. În asest sens se recurge la o serie de acte terapeutice cu următoarea secvențialitate și cu urmărirea permanentă a valorilor potasiului seric.

a) *Dacă potasiul seric depășește 6,5 mEq/l se va recurge la administrarea rășinilor schimbătoare de ioni tip Kayexalate (polistiren sodium sulfonate).* Se administrează în cantitatea de 10—20 g, suspendată în 50—100 ml sorbitol 70%. La nivelul intestinului rășinile schimbătoare de ioni fixează K, iar prin diareea apoasă antrenată de complexul rășină-sorbitol se produce o depleție potasică. Rășinile schimbătoare de ioni pot fi dizolvate și în apă sau sirop aromatizat.

b) *Dacă potasiul seric a atins 8 mEq/l se va recurge gradual, de la caz la caz, la una sau următoarele manevre (urmărind nivelul K):*

— injecția i.v. lentă a 0,5 ml/kg din soluția de calciu gluconic 10%, sub înregistrarea continuă a ECG, cu scopul de a atenua efectul hiperkaliemiei asupra inimii;

— injecția i.v. a 2,5 mEq bicarbonat de sodiu/kg/corp, avînd drept rezultat creșterea pH și scăderea concentrației serice de K;

— injectarea i.v. a 1 ml/kg/corp de glucoză 50%, pînă la creșterea glicemiei la 250 mg, ducînd la scăderea K seric;

— după monitorizarea valorilor glucozei sanguine, în cazul menținerii hiperkaliemiei, se injectează 1 U insulină pe kg/corp, combinîndu-se cu perfuzia de glucoză.

c) *Recurgerea la dializă peritoneală sau hemodializă* în cazul în care, cu toată terapia menționată, K rămîne la 6,5 mEq/l.

4) *Combaterea convulsiilor şi comei.* Convulsiile din I.R.A. sînt secundare: hiponatremiei, hipocalcemiei şi hiperfosfatemiei, hipertensiunii arteriale (H.T.A.) şi stării uremice.

Sancţiunea terapeutică constă din:

— menţinerea circulaţiei cerebrale, cu asigurarea unei bune oxigenări, prin susţinerea circulaţiei şi respiraţiei;

— precizarea şi tratarea cauzei care o determină, cu administrarea de sol. NaCl dacă Na seric este sub 130 mEq/l, a calciului gluconic în caz de hipocalcemie sau dializă peritoneală în caz de uree mult crescută;

— medicaţia anticonvulsivantă constînd din: barbiturice, diazepam, difenilhidantoin, clismă cu paraaldehidă.

5) *Combaterea H.T.A.* Realizarea unei H.T.A. în cursul I.R.A. este secundară: supraîncărcării spaţiului extracelular, secreţiei crescute de renină, secreţiei crescute de prostaglandină.

Combaterea se face prin:

— hemodializă în caz de supraîncărcare a spaţiului extracelular;

— medicaţia hipotensivă, constînd din hidralazină 0,30—0,5 mg/kg pînă la totalul de 15—20 mg injectaţi i.v. în 20 minute şi/sau metildopa (Aldomet) 6—20 mg/kg în 5—10 min.; se poate repeta.

6) *Combaterea insuficienţei cardiace şi a edemului pulmonar acut.* Utilizarea digitalicelor în uremie este grea şi periculoasă, necesitînd foarte multă prudenţă. Rezultate foarte bune sînt date de dializă, avînd în vedere faptul că la baza insuficienţei cardiace se află diselectrolitemia.

7) *Combaterea anemiei* se face prin transfuzie de sînge în cantitate de 10 ml/kg.

8) *Combaterea uremiei.* Menţinerea constantă a nivelului ureei, de ordinul a 80—100 mg/100 ml impune efectuarea dializei peritoneale sau a hemodializei.

9) *Combaterea şi tratarea infecţiilor* impune utilizarea antibioticelor, uneori şi cu efect preventiv, nu numai curativ. Se optează pentru antibioticele lipsite de nefrotoxicitate, a căror doză zilnică va fi adaptată în funcţie de eliminarea lor urinară şi concentraţia plasmatică (tabelul XIII).

10) *Epurarea extrarenală.* În unele cazuri de I.R.A., cu tot tratamentul medical aplicat, nu se obţine o ameliorare clinică şi biologică, din contră, apar complicaţii care întunecă şi mai mult prognosticul bolii. Aceste cazuri beneficiază de epurare extrarenală.

Criteriile pe baza cărora se indică dializa la copil sînt:

— niveluri constante ale ureei sanguine cuprinse între 80—100 mg%;

— hiperpotasemie care depăşeşte 6,5 mEq/l;

— stare de acidoză gravă;

— sindrom clinic de uremie, cu greţuri, vărsături, comă progresivă;

— tulburări cardiocirculatorii grave, cu hipertensiune şi insuficienţă cardiacă asociate insuficienţei renale acute.

Posologia medicamentelor antibacteriene în insuficiența renală
(după J. Fabre)

	Perioada de înjumătățire ore		Ore între doze**			Dializă***	Toxicitate în azotemie	Eliminare extrarenală
	normal	anurie	normal	FG 30	FG<5			
I. Posologie nemodificată sau puțin modificată								
Ampicilină	1,5	12	6	6	6–12+	da (H)	alergie	ficat
Carbencilină	1,0	12	6	6	6–12+	da (HP)	—	ficat
Cefalotină	0,8	3–18	6	6	12	moderat	hemoliză	ficat 5%
Cloxacilin	0,5	2,5	6	6	6	da (H)	—	ficat
Vibramicină	18	18–20	24	24	24	nu	—	ficat
Eritromicină	1,4	5	6	6	6	?–	hepatotoxic	ficat
Meticilină	0,5	4	6	6	6	neglijabil	hematurie	ficat
Oxacilin	0,5	2	6	6	6	neglijabil	—	ficat
Penicilină G	0,5	7–10	pînă la maximum 10 milioane unități			neglijabil	convulsii	ficat
Rifampicină	2,5	1,8–3	6	6	6	nu	—	ficat
II. Inconveniente posibile în azotemie								
Cloramfenicol	1,6–3	3–4	6	6	6	da (H)	anemie aplastică	ficat
Madribon	24	?	12	12	de evitat	—	tulb. dig. hematotoxic	conjugare
III. Retenție în azotemie								
Colistin	2	48–72	6–12	36	96	da (P)	neuro-nefrotoxic	minim
Gentamicină	2,3	prelungit	8	24	72–96	da (H)	oto-nefro-toxic	minim
Kanamicină	3	72–96	8	72	—	da (HP)	oto-nefro-toxic	minim
Negram	?	prelungit	6	12	—	?	tulburări digestive	conjugare
Nitrofurantoin	0,5	prelungit	8	—	—	?	polinevrită	minimă
Streptomicin	2,5	52–100	12–24	48	96	da (HP)	ototoxic	minim
Tetraciclină	8,5	57–108	8	24	96	mic	hepatotoxic	ficat

* Medicamente puțin toxice, se menține posologia uzuală.
** FG 30=filtrat glomerular de 30 ml/minut; FG <5=filtrat glomerular sub 5 ml/min.
*** H=hemodializă; P=dializa peritoneală.

DIALIZA PERITONEALĂ

Dializa peritoneală reprezintă o metodă simplă, ca tehnică și aparatură, ce se poate efectua la nivelul unităților spitalicești mai mici, singura aplicabilă la sugar (capitalul vascular sărac nu permite hemodializa).

Tehnică. Se pregătește aparatura de perfuzare constînd din: flaconul cu soluția de dializă, perfuzorul la care se adaptează un tub în Y, prin care se poate face tripla legătură perfuzor-peritoneu-vas de colectare a lichidului din peritoneu, ac de puncție cu trocar.

Instalarea dializei se va face în condiții de strictă asepsie. Bolnavul căruia i s-a administrat o premedicație (Diazepam 1 mg/kg sau Romergan 1—2 mg/kg) este așezat pe un pat tare. Tegumentele abdominale sînt spălate cu apă și săpun, apoi dezinfectate cu alcool iodat. Se aplică cîmpuri sterile, lăsînd liberă numai zona în care se va insera acul în cavitatea peritoneală.

Se face o anestezie cu xilină 1% pe linia albă, la nivelul unirii treimii superioare cu cele două treimi inferioare sau flancul stîng, pe linia ce unește 1/3 superioară cu cele 2/3 inferioare — locuri de elecție pentru abordarea peritoneului. Se introduce apoi în peritoneu un ac scurt și subțire. Se aspiră pentru a verifica dacă nu s-a pătruns în intestin, apoi se va umple cavitatea peritoneală cu lichidul de dializă prin conectarea la sistemul de perfuzie. În momentul umplerii cavității se scoate acul, introducîndu-se acul gros cu trocar, evitînd astfel lezarea intestinului. Dializa peritoneală constă din perfuzarea intraperitoneală, în decurs de 10—15 minute a unei cantități de lichid de 1 200 ml/m^2 suprafață corporală sau 60—80 ml/kg/corp. Important este ca lichidul să nu producă o distensie abdominală masivă, cu senzație de disconfort. Lichidul de dializă va fi menținut intraperitoneal timp de 45—60 minute, după care va fi drenat în 10—15 minute. Ciclu complet durează astfel 75—90 minute, repetîndu-se cu altul.

Soluțiile de dializă pot fi:

— *izotone*, conținînd la litru: 15 g glucoză, 141 mEq Na și 141 mEq Cl;

— *hipertone*, conținînd la litru între 40—70 g glucoză, 141 mEq/l Na și 141 mEq/l Cl. Se utilizează în hiperhidratarea cu hiponatremie;

— *izotone*, în amestec glucoză-bicarbonat, pentru corecție acidobazică, conținînd: soluția A cu glucoză 15 g Na=101 mEq/l, Cl=101 mEq/l și 900 ml apă și soluția B, cu CO_3H^-=40 mEq/l, Na^+=40 mEq/l și 100 ml apă. În momentul utilizării se va face un amestec între soluția A și B.

La lichidul de dializă se poate adăuga și potasiu în cantitate de 2—4 mEq/l dacă potasiul este normal sau sub valorile normale.

În cazul utilizării lichidelor hipertone se recurge la un amestec de 2/3—3/4 soluție hipertonă cu 1/3—1/4 soluție izotonă. Temperatura soluțiilor de dializă va fi de 37°, altfel dă disconfort și poate antrena o stare de *stress*.

Dializa peritoneală are o durată de 48—72 ore, timp în care ureea scade la 60—80 mg%, K, Na, Cl și bicarbonații se normalizează. În timpul dializei se face:

— *Heparinare* cu 5 mg/l, reducînd doza în caz de sîngerare. La nevoie se anihilează efectul heparinei cu sulfat de protamină;

— *antibioterapie*, cu scopul de a preveni instalarea peritonitei. Autorii francezi preferă ampicilina, pe cînd anglosaxonii gentamicina sau kanamicina. Antibioticul va fi introdus în lichidul de dializă sau administrat intravenos;

— *administrare i.v. de calciu*, în funcție de nivelul calcemiei;

— *schimbarea tubulaturii după 10 perfuzii*, întrucît prin manipulare se contaminează cu germeni patogeni;

— *urmărirea din oră în oră a pulsului și tensiunii arteriale;*

— *monitorizare electrocardiografică;*

— *urmărirea riguroasă a lichidelor și medicației administrate după schema următoare:*

Ora	Flacon	Volum în ml		Bilanț	Medicație	Puls TA Incidente
		Intrat	Scos			
8	1	1 000			1 000 U heparină	P=140 TA=140/100
9^{15}	1		900	—100		Refluare lichid
9^{30}	2	1 000			1 000 U heparină	
10^{40}	2		950	—150		P=140 TA=136/90
11	3	1 000				P=160
12^{20}	3		1 100	— 50		TA=160/100

Contraindicațiile dializei peritoneale sînt:

— *absolute:* în tratamente cu cortizon sau imuno-depresoare, existînd pericolul instalării unor infecții grave;

— *relative* ca: boli abdominale nediagnosticate, sîngerări intraabdominale, peritonite, operații recente.

Complicațiile survenite în cursul dializei peritoneale sînt numeroase și pot consta în:

— hiperglicemii (pînă la 300 mg%), realizate în urma difuziunii glucozei în spațiul extracelular și a intoleranței relative pentru glucoză din cursul insuficienței renale acute; nu necesită măsuri speciale întrucît se va metaboliza;

— hipoproteinemia, consecutiv depleției de proteine prin lichidul de dializă; necesită perfuzii intravenoase de albumină;

— pătrunderea aerului în peritoneu nu are semnificație deosebită;

— realizarea unei colecții lichidiene pleurale, care dacă este mare, necesită evacuarea;

— durerea la locul de inserție a cateterului se combate prin antalgice;

— scurgerea lichidului pe lîngă ac necesită sutura tegumentelor în jurul acestuia;

— reîntoarcerea lichidiană inadecvată prin depunerea de fibrină în jurul acului; se încearcă dezobstruarea și în caz de nereușită se schimbă locul acului;

— sîngerarea se produce prin lezarea arterei iliace comune sau arterei epigastrice inferioare;

— puncția vezicii urinare sau a intestinului; se previne prin umplerea corectă a cavității peritoneale cu lichid de dializă, înaintea inserării acului;

— peritonita manifestată prin febră, vărsături, tensiune abdominală, dureri, eliminare de flocoane de fibrină prin lichidul extras; se previne și se tratează cu antibiotice;

— sindromul de dezechilibru ce se instalează în situațiile în care ureea serică scade rapid, ducînd la instalarea unui dezechilibru între compartimentul extracelular și cel intracelular. Se realizează o hipotonie extracelulară, cu hipertonie intracelulară. Consecutiv se realizează edem ce-

rebral, manifestat prin greţuri, vărsături, convulsii. Tratamentul constă din perfuzii cu manitol, care creşte presiunea osmotică plasmatică, realizînd şi o depleţie de lichid intracelular.

HEMODIALIZA

Fără a intra în amănunte de ordin tehnic, precizăm că hemodializa necesită o aparatură complicată, personal medical specializat. Se poate efectua numai în unităţi sanitare mari şi are un preţ de cost ridicat. Se poate aplica numai copiilor mai mari, care au un bun capital vascular.

Contraindicaţiile hemodializei sînt: hemoragiile, colapsul, arsurile întinse, traumatismele, imposibilitatea abordării vaselor, distensie abdominală, intervenţii chirurgicale pe abdomen.

Menţionăm superioritatea hemodializei în controlul bolnavilor cu hiperpotasemie şi uremie crescută, precum şi durata ei relativ scăzută (6—8 ore, faţă de 24—48 ore) la dializa peritoneală.

10. INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ (I.R.C.)

Insuficiența renală cronică la copil reprezintă deficitul funcțional al nefronilor, consecutiv reducerii lor numerice și funcționale, tradus prin:

— uree sanguină egală sau mai mare de 0,75 g/l;

— și/sau *clearance*-ul creatininei corectat mai mic de 30 ml/min/1,73 m^2;

— și/sau o creatininemie mai mare de 20 mg/l.

Este necesar ca aceste modificări să fie prezente la mai multe determinări.

ETIOLOGIE

Insuficiența renală cronică la copil poate fi provocată de următoarele cauze:

1. **Nefropatii glomerulare:** sindromul nefrotic, hialinoza segmentară și focală, glomerulonefrita extramembranoasă, glomerulonefrita membranoproliferativă și lobulară, glomerulonefrita endo- și extracapilară, nefropatiile glomerulare din bolile de sistem.

2. **Nefropatii ereditare:** nefronoftizia, sindromul Alport, polichistinoza renală, cistinoza, oxalaza, acidoza tubulară cronică, hipokaliemia cronică idiopatică, cistinuria, hipercalcemia idiopatică.

3. **Hipoplazii renale:** hipoplazia oligonefronică, hipoplazia segmentară, hipoplazia cu displazie.

4. **Nefropatii interstițiale:**
   a) *cu anomalii ale căilor urinare:* reflux vezico-ureteral, megaureter bilateral fără reflux, obstrucție a aparatului urinar inferior, alte tipuri de malformații;
   b) *fără anomalii ale căilor urinare.*

5. **Nefropatii vasculare:** sindrom hemoliticouremic, necroză corticală, tromboza arterei renale, tromboza venei renale.

PATOGENIE

Insuficiența renală cronică este rezultatul distrugerii treptate a nefronilor, în cursul unor boli renale sau a căilor urinare. Ca o consecință a acestei reduceri nefronice se produce o diminuare treptată a volumului masei renale. Rărirea unităților funcționale este direct proporțională cu întinderea procesului distructiv.

Microdisecția nefronilor din cursul procesului de reducție nefronică, efectuate de Oliver și colab. au arătat:

— nefroni de formă normală, dar cu glomerul și tub măriți de volum;

— glomerul normal sau hipertrofiat cu tub atrofic;

— tub renal normal cu glomerul lezat sau distrus;

— nefroni a căror tubi sînt o succesiune de segmente dilatate sau atrofiate.

Dacă la aceste anomalii ale nefronilor se adaugă anomaliile vasculare și interstițiale, avînd drept consecință modificări în repartiția fluxului plasmatic renal și permeabilitatea unor zone din parenchim, dezorganizarea funcțională progresivă devine ușor de înțeles. În aceste circumstanțe, urina formată în I.R.C. este rezultanta activității nefronilor mult modificați, care au căpătat forme bizare și au o comportare anormală.

Acestei păreri i se opune ipoteza nefronului intact, după care formarea urinii ar fi rezultatul activității nefronilor normali, nefronii lezați necontribuind la funcția renală globală. Pierderea unor nefroni duce la o adaptare a unităților funcționale rămase, concretizate prin creșterea filtrării glomerulare și activarea proceselor de schimb tubular. Aceasta duce la realizarea unui echilibru glomerulotubular.

Nu există încă argumente hotărîtoare și definitiv tranșante pentru a susține una din aceste ipoteze. Se pare că leziunile preponderent tubulare, care duc la instalarea unei I.R.C., se însoțesc de o antrenare a tuturor nefronilor (sănătoși sau bolnavi) la formarea urinii, pe cînd în nefropatiile vasculare și glomerulare, urina ar fi rezultanta activității nefronilor intacți.

FIZIOPATOLOGIE

Distrugerea progresivă a nefronilor duce la un ansamblu de tulburări funcționale, foarte asemănătoare, indiferent de tipul nefropatiei cauzale.

Tulburările interesează: eliminarea substanțelor azotate, eliminarea apei, eliminarea sodiului, eliminarea potasiului, echilibrul acidobazic, metabolismul fosfocalcic, hematopoieza.

1. **Tulburarea eliminării substanțelor azotate.** Se concretizează prin creșterea valorilor ureei și creatininei serice.

Azotemia este rezultatul unui raport dintre cantitatea de uree produsă în organism și cea eliminată prin rinichi. Simplitatea dozării ureei a făcut să fie utilizată ca un examen de rutină în depistarea insuficienței renale. Variațiile largi ale valorilor ureei, determinate adeseori de cauze extrarenale, reduc din valoarea ei și impun a fi corelată cu contextul clinic și biologic. Corelația dintre nivelul ureei sanguine și I.R.C. trebuie astfel înțeleasă:

— Creșterea ureei sanguine se face atunci cînd prin distrugerea progresivă a parenchimului renal, filtrația glomerulară scade sub 60%.

— Creşterea ureei sanguine poate fi dată şi de cauze extrarenale ca: insuficienţă de aport caloric, mărirea catabolismului proteic, infecţie intercurentă, medicaţie catabolizantă (corticoterapie), dezechilibru hidroelectrolitic (în special hiponatremie). În azotemia renală există o creştere a ureei şi creatininei serice, pe cînd în cea extrarenală creşte numai ureea.

— Scăderea azotemiei nu indică totdeauna o ameliorare a funcţiei renale cu normalizarea filtrării glomerulare, ci se poate datora unui regim hipoprotidic.

— Azotemia normală nu are întotdeauna semnificaţia unei funcţii normale renale, depistarea insuficienţei renale necesitînd efectuarea probelor de *clearance*.

Deci dozarea ureei rămîne utilă în I.R.C. Interpretarea ei se va face în cadrul contextului clinicobiologic şi coroborat cu valoarea creatininei serice.

2) **Tulburarea eliminării apei.** În I.R.C. reducţia nefronică, cu activitatea celor integri în condiţii de diureză osmotică, duce foarte rapid la pierderea capacităţii de concentraţie. Această tulburare este răspunzătoare de poliuria şi polidipsia care se instalează şi care poate duce la un deficit hidric dacă nu se face compensarea prin aport. La sugar şi copilul mic acest deficit poate fi accentuat de tulburările dispeptice şi puseele febrile.

Cu timpul se produce şi o tulburare a mecanismelor de diluţie cu imposibilitatea rinichiului de a se adapta la excreţia hidrică. Se poate produce astfel fie o hemoconcentraţie cu hiperelectrolitemie, fie o intoxicaţie cu apă cu hiponatremie de diluţie, ultima fiind cauza unor simptome ce eronat sînt puse pe seama hiperazotemiei: greţuri, vărsături, obnubilare, convulsii, agravarea hipertensiunii arteriale.

3. **Tulburarea eliminării sodiului.** I.R.C. se poate însoţi rar de o eliminare deficitară de sodiu, cu realizarea unei hipersodemii.

Tulburarea cea mai frecventă este pierderea urinară de sodiu, antrenînd un diabet sodat de origine tubulară cu hiposodemie. Pierderea renală de sodiu se datoreşte unei insuficienţe de conservare a Na la nivel tubular.

Reglarea defectuoasă a excreţiei sodate în I.R.C. impune a face pentru fiecare bolnav calculul pierderilor, în scopul efectuării unei corecţii eficiente, în orice etapă, cu menţinerea echilibrului normal.

4. **Tulburarea eliminării potasiului.** Perturbarea schimbului normal de K la nivel tubular se face numai în forma avansată a I.R.C., însoţită de oligurie şi se concretizează fie într-o eliminare urinară scăzută cu hiperpotasemie, fie printr-o eliminare crescută cu hipopotasemie.

Hiperpotasemia se poate datora unor cauze ca: aport masiv prin abuz de fructe, de săruri dietetice, transfuzii de sînge, eliminare de K în urma unui hipercatabolism celular sau acidoză metabolică.

Hipopotasemia poate fi consecinţa unui diabet potasic, al unor pierderi digestive prin vărsături sau diaree, sau unui hiperaldosteronism secundar prin deficit sodat.

5. **Tulburarea echilibrului acidobazic.** Acidoza se întîlnește constant în I.R.C., fiind proporţională cu retenţia de acizi nevolatili ca: sulfaţi, fosfaţi şi acizi organici. În producerea acidozei intervin: deficitul de eliminare tubulară a H ionilor; insuficienţa de retroresorbţie tubulară a bicarbonaţilor, insuficienţa amoniogenezei.

Organismul copilului încearcă să neutralizeze acidoza prin sistemele tampon. În cadrul acestora este solicitată eliberarea de substanţe minerale din os, cu apariţia osteodistrofiei renale.

6. **Tulburarea metabolismului fosfocalcic.** Se concretizează prin creşterea nivelului fosforului sanguin, cu scăderea, uneori marcată, a nivelului calciului, însoţit şi de scăderea fracţiunii ionizate.

Lezional, perturbarea fosfocalcică se manifestă prin două tipuri de modificări osoase:

— osteomalacie cu mineralizare defectuoasă a osului lamelar şi a cartilajului de creştere, leziune comparabilă cu cea din rahitismul carenţial vitaminic;

— resorbţie osteoclastică a osului mineralizat şi înlocuirea cu ţesut fibros prin hiperparatiroidism secundar. Deci, caracteristic pentru osteodistrofia renală este existenţa concomitentă a formării defectuoase, cu distrugerea difuză a ţesutului osos. Amestecul acestor leziuni variind de la un caz la altul, realizează o serie de forme intermediare între osteomalacie şi osteita fibroasă generalizată.

7. **Tulburările hematopoiezei.** Anemia de tip normocromă şi normocitară este constant întîlnită în cursul I.R.C. cînd filtrarea glomerulară este cu 20—30% mai mică decît normalul. Ea se datoreşte, pe de o parte distrugerii mărite de hematii prin factori extracorpusculari iar pe de altă parte insuficienţei relative a măduvei osoase prin deficitul de eritropoietină.

Se mai incriminează (fără să fie încă cert dovedit) rolul hiposideremiei, deficitului de vitamină B_{12}, deficitului de acid folic şi hipoproteinemiei în geneza anemiei.

SIMPTOMATOLOGIE CLINICĂ

Insuficienţa renală cronică la copil poate rămîne latentă mai mulţi ani în şir, în funcţie de tipul nefropatiei care stă la baza acesteia. Durata intervalului scurs de la instalarea nefropatiei pînă la apariţia semnelor clinico-biologice de I.R.C. depinde şi de vîrsta copilului. Cu cît copilul este mai mic, acest interval se scurtează, fapt explicat prin sensibilitatea mărită a organismului faţă de tulburările metabolice, precum şi de importanta participare tubulară la procesele de schimb.

I.R.C. la copil determină 4 grupe de manifestări clinice:

1. **Tulburările digestive** sînt cu atît mai evidente cu cît copilul este mai mic.

a) *La sugar,* alături de anorexie (uneori rebelă) coexistă adesea greţurile, vărsăturile şi diareea. Consecutiv acestora pot apare episoade acute de deshidratare, însoţite de tulburări electrolitice şi acidoză; pusee

febrile. Adeseori simptomatologia digestivă se instalează în momentul înlocuirii laptelui de mamă cu lapte de vacă, care aduce o încărcătură azotată și osmotică mai mare.

b) *La copilul mai mare,* constant se întîlnește anorexia. Scăderea clearance-ului glomerular la 20 ml/min/1,73 m^2 se însoțește de apariția grețurilor, vărsăturilor și durerilor abdominale.

Mecanismul de producere a acestor tulburări este puțin cunoscut, se consideră că se află în raport direct cu retenția de substanțe azotate, dar fără să existe o proporționalitate directă între nivelul ureei și intensitatea simptomelor.

2. **Deficitul staturoponderal.** Orice insuficiență renală cronică de o anumită intensitate și durată se însoțește de o întîrziere sau oprire a creșterii, la care se asociază și o insuficiență ponderală. La adolescent se produce o întîrziere a instalării pubertății.

Deficitul staturoponderal este consecința interacțiunii a două categorii de factori:

a) deficitul unor factori nutritivi prin: carență proteică, deficit caloric, anorexie, tulburări digestive;

b) perturbărilor metabolice ca: acidoză cronică, tulburarea funcției de concentrație și balanța calcică negativă.

3. **Osteodistrofia renală.** Osteodistrofia este frecvent întîlnită în I.R.C., îmbrăcînd aspecte variate între osteomalacie cu mineralizare defectuoasă și resorbția osteoclastică a osului mineralizat.

Clinic se prezintă cu modificări mai mult sau mai puțin întinse și importante a formei normale a oaselor.

Există o corespondență radiologică a acestor leziuni care, după aspectul lor, se pot grupa în 3 categorii lezionale:

a) *leziuni de „rahitism renal“* cu alterări a formei metafizei, incurbări diafizare, semne de osteomalacie;

b) *leziuni de fibroosteoclazie* cu resorbții subperiostice în oasele lungi și geode în regiunea submetafizară;

c) *osteoporoză cu* diminuarea densității osoase.

Biopsia osoasă confirmă leziunile clinice și radiologice.

4. **Anemia.** Anemia este o manifestare tardivă a I.R.C. Concretizată printr-o reducere a numărului de eritrocite, acestea fiind în marea majoritate a cazurilor normocrome și normocitare, foarte rar îmbrăcînd aspectul macrocitar sau microcitar.

Măduva osoasă pare normală, numai în stadiile uremice este hipoplazică.

TABLOU BIOLOGIC

Explorările de laborator precizează insuficiența renală cronică, permițînd să se stabilească și stadiul funcțional.

1. **Examenul urinii** indică: scăderea cantității de urină emisă în 24 de ore (oliguria), scăderea densității sau osmolarității urinare, proteinurie, sediment urinar patologic.

2. **Perturbarea funcţiei renale:** scăderea semnificativă a filtrării glomerulare, alterarea transportului tubular P.S.P., alterarea proceselor de schimb la nivel tubular, alterarea ionogramei urinare cu creşterea eliminării unuia sau mai multor ioni (Na, K, Ca).

3. **Examenul sîngelui** relevă:

— retenţie azotată (creşterea ureei, creşterea creatininei);

— tulburări electrolitice interesînd

— Na { hiponatremie / hipernatremie

— K { hipokaliemie / hiperkaliemie

— Ca hipocalcemie

— P hiperfosfatemie

— acidoză metabolică

DIAGNOSTIC POZITIV ŞI DIFERENŢIAL

Diagnosticul pozitiv se face pe baza simptomatologiei clinice şi de laborator amintită mai sus.

Diagnosticul diferenţial se face:

— cu toate afecţiunile digestive sau extradigestive al căror tablou clinic este dominat de anorexie, vărsături şi diaree ca: gastroenterite, lambliază, intoleranţă la dizaharide, infecţii diverse, mai ales la sugar (pielonefrită, otită, adenoidită cronică);

— cu afecţiuni care determină deformări osoase, rahitism carenţial, osteomalacii, osteoporoze;

— cu hiperazotemiile extrarenale din: insuficienţa de aport caloric, catabolism proteic exagerat, infecţii severe, dezechilibru hidroelectrolitic;

— cu insuficienţa renală acută, în care simptomatologia clinicobiologică se instalează foarte rapid.

EVOLUŢIE

Evoluţia I.R.C. este influenţată de două categorii de factori:

1. **Nefropatia,** care o determină prin:
   a) *diminuarea concomitentă a funcţiei glomerulare şi tubulare,* pledînd pentru un sindrom de reducţie nefronică;
   b) *alterarea funcţiei tubulare,* fără să influenţeze de loc sau numai puţin funcţia glomerulară (nu este consecinţa unei reducţii nefronice, ci a unei afectări tubulare);
   c) *evoluţia lezională* a nefropatiei care deseori este greu de prevăzut sub un tratament adecvat.

2. **Vîrsta copilului.** I.R.C. evoluează mai sever sub 1 an, ca simptomatologia să se amelioreze în anul al doilea sau al treilea. Puseele de creştere se însoţesc de obicei de o agravare a simptomatologiei.

PROGNOSTIC

Prognosticul I.R.C. este rezervat chiar în condițiile terapeutice actuale.

O serie de nefropatii prin evoluția lor întunecă și mai mult prognosticul I.R.C. Dintre acestea amintim: hialinoza segmentară și focală, nefroftizia, hipoplazia oligonefronică, refluxul vezicoureteral.

TRATAMENT

Tratamentul I.R.C. urmărește:

A. **Tratamentul specific al nefropatiei sau uropatiei generatoare a I.R.C.** (după efectuarea unui diagnostic cît mai corect și complet).

B. **Tratamentul medical și dietetic al principalelor tulburări întîlnite în I.R.C.:**

1) *Tratamentul retenției azotate și al dezechilibrului nutrițional:*

a) *Tratamentul dietetic* urmărește reducerea aportului proteic, dar cu menținerea rației de creștere. Calculul rației proteice se va face după: formula Q (g/24 h)=3 U (g/24 h)+6 S+proteinurie (g/24 h) în care:

U=ureea urinară (1 g rezultă din degradarea a 3 g proteine); *S*=suprafața corporală, *6 S* reprezentînd excreția extrarenală de uree (în primul rînd digestivă).

Calculul rației proteice, la copilul mai mare, se va face utilizînd tabele, astfel se evită monotonia unui regim restrîns. La sugar se va prefera laptele de mamă sau laptele umanizat, care are o încărcătură osmotică mai mică.

Se va urmări ca în cadrul rației proteice administrate să se limiteze, cît mai mult, aportul de aminoacizi neesențiali, care sînt răspunzători de acumularea metaboliților toxici ce provoacă simptomele de uremie. Se pune astfel bază pe aportul de aminoacizi esențiali sau proteine cu valoare biologică mare, cum ar fi albușul de ou și laptele. Cercetările efectuate, la adulți, au arătat că se poate obține un echilibru azotat cu un aport proteic de 0,5 g/24 h dintre care 40% trebuie să fie proteine cu valoare biologică mare. Cu această dietă mulți bolnavi pot fi ținuți în echilibru, pe o perioadă de luni sau ani, fără dializă.

— realizarea unui aport caloric suficient, evitîndu-se astfel catabolismul proteic, ce duce la creșterea ureei. Necesarul caloric pe grupe de vîrstă este:

1— 3 ani=1 300 calorii
4— 6 ani=1 700 calorii
7— 9 ani=2 100 calorii
10—12 ani=2 500 calorii
13—15 ani= B=3 100 calorii / F=2 600 calorii

Se va ține cont că aportul caloric sub 40% din rația normală duce la stagnarea creșterii, un ritm de creștere normal fiind obținut numai la

valori de peste 75% din aceste raţii. Din raţia calorică fixată, 60% va fi constituită din hidraţi de carbon, 30% din lipide şi circa 10% din proteine.

b) *Tratamentul medicamentos* constă din:

— *Tiroxina*, introdusă recent în tratamentul insuficienţei renale cronice a copilului, în doză de 3 μg/kg/24 h. Sub tiroxină s-au obţinut scăderi de 30% a nivelului ureei sanguine şi creşteri de 67% a filtratului glomerular.

— *Anabolizantele* de sinteză, a căror utilizare de lungă durată pot da naştere la efecte secundare nedorite.

— *Polivitaminele* în doză dublă faţă de necesităţile obişnuite.

2) *Tratamentul dezechilibrului hidric.* Tulburările hidrice înregistrate în cursul insuficienţei renale cronice, cu consecinţele sale (starea de hiperhidratare sau de deshidratare) impun a face o raţionalizare a cantităţii de lichide ingerate.

Calculul toleranţei hidrice se face astfel:

$$H_2O \text{ max. (ml/24 h)} = V \times \frac{U}{U \text{ nim}} + \text{pierderile extracorporeale}$$

(15—20 ml/kg/zi);

$$H_2O \text{ min. (ml/24 h)} = V \times \frac{U}{U \text{ min}} + \text{pierderile extracorporeale;}$$

V = volumul urinar pe 24 h în ml;
U = osmolaritatea urinară medie;
U max = osmolaritatea urinară maximă;
U min = osmolaritatea urinară minimă.

3) *Tratamentul dezechilibrului sodic.* Se va face o apreciere a balanţei sodice în baza ionogramei sanguine şi urinare, după care se va încerca corectarea dezechilibrului sodic prin aport sau restricţie de NaCl ştiind că 100 mg NaCl = 5 mEq/Na.

Restricţia de NaCl îşi are indicaţii categorice în caz de H.T.A. şi sindrom nefrotic.

În caz de nevoie se pot utiliza diuretice de tipul furosemidului şi spirolactonei.

4) *Tratamentul dezechilibrului potasic.* Bilanţul situaţiei K se face prin ionograma sanguină şi urinară.

În hipopotasemie se va aduce un aport de K per os, conform necesităţilor, sub formă de clorură sau gluconat de potasiu. Dacă aportul oral de potasiu nu duce la corecţie, se va asocia şi spirolactona care intervine prin creşterea eliminării de Na şi reţinere de K la nivelul tubului distal.

Hiperpotasemia de peste 6 mEq/l beneficiază de: interdicţia consumului de fructe şi legume verzi; administrarea de răşini schimbătoare de ioni de tip sodic (Kayexalate) sau calcic (Serdolit) şi dializa peritoneală sau renală.

5) *Tratamentul dezechilibrului acidobazic.* Insuficienţa renală cronică se însoţeşte de o acidoză metabolică, imperfect compensată, avînd o acţiune nefastă asupra creşterii staturale şi osificării.

Tratamentul se face prin administrarea unor substanţe care să tamponeze excesul de ioni de H din organism, cu eliminarea prin respiraţie sub formă de CO_2. Bicarbonatul de sodiu răspunde acestui deziderat, 1 mEq permiţînd eliminarea unui ion de H (1 g bicarbonat = 13 mEq Na).

Doza de bicarbonat administrată se va calcula după formula:

$$Q\,(mEq/zi) = 1{,}5 \times G - (A\,T + N\,Hy - CO_3H)$$

în care:

Q = cantitatea de bicarbonat necesară;
G = greutatea corporală;
NH_4 = amoniuria;
CO_3H = bicarbonatul urinar în mEq/zi.

Alte medicamente alcalinizante sînt citratul de sodiu şi lactatul de sodiu.

Doza de substanţă alcalinizantă va fi administrată în mai multe prize în decursul celor 24 de ore. Dezavantajul pe care îl prezintă este că pot realiza o încărcare sodică, fapt ce poate fi prevenit pînă la un punct prin reducerea aportului de sare (0,7 g NaCl pentru 1 g HCO_3).

O menţiune particulară merită utilizarea THAM ca substanţă alcalinizantă administrată intravenos sau per os şi care are următoarele proprietăţi:

— este o substanţă tampon ce acţionează şi intracelular;
— este eliminată rapid pe cale urinară 1 mEq THAM excretă 1 mEq de H;
— nu expune la riscul de încărcare sodică.

Medicaţia alcalinizantă va fi administrată cu mult discernămînt şi sub control repetat, avînd în vedere riscurile pe care le comportă ca: tetanie hipocalcemică gravă în momentul corectării bruşte a acidozei, alcaloza (prin supradozare), litiaza fosfatică.

De aceea este preferabil să se lase să persiste o stare de acidoză uşoară.

Efectele corectării acidozei sînt spectaculoase asupra creşterii staturale, reducerii hipercalciuriei şi asupra procesului de osificare.

6) *Tratamentul dezechilibrului fosfocalcic.* Măsurile terapeutice vizează:

a) Pozitivarea bilanţului calcic prin:

— *calciuterapie* sub formă de: calciu carbonic (cel mai indicat; se administrează în doză de 2—4 g/zi; 1,5 g aduce 1 g calciu elementar); calciu lactic sau calciu gluconic;

— *vitaminoterapie* sub formă de: vitamina D_2 (în doză de 0,1—1 mg/zi, respectiv 4 000—40 000 U.I./zi), vitamina D_3 (în doză de 0,1—1 mg/zi), 25 OH-Colecalciferol, în doză zilnică de 6 000—12 000 U.I./zi.

Administrarea de vitamină D se va face sub controlul regulat al concentraţiei serice a calciului şi fosforului, precum şi a calciuriei, care nu trebuie să depăşească 5 mg/kg/corp/24 ore.

b) Combaterea hiperfosfatemiei prin împiedicarea absorbţiei intestinale de fosfor. În acest scop se utilizează gel de aluminiu care formează în intestin săruri de fosfat de aluminiu eliminate odată

cu scaunul. Dozele se stabilesc prin tatonare, avînd grijă să se facă un control repetat al fosfatemiei pentru a nu se ajunge la hipofosfatemie.

În conducerea tratamentului cu gel de aluminiu se va avea în vedere:

— corectarea acidozei micșorează calciuria și scade nivelul fosforului seric;

— utilizarea unor doze de vitamină D mari, alături de gelul de aluminiu, predispune la intoxicație cu vitamina D.

c) Combaterea hiperparatiroidismului prin metode chirurgicale, în cazul în care persistența îndelungată a perturbărilor fosfocalcice au dus la instalarea acestuia.

7) *Tratamentul tulburărilor hematologice.* Anemia frecvent întîlnită în cursul I.R.C. răspunde greu la terapia corectoare. S-a încercat administrarea sărurilor de fier, la care s-a asociat vitamina B_{12} și acid folic în caz de componentă macrocitară, fără însă a obține rezultate deosebite.

Transfuziile de sînge se vor face cu prudență, ținînd cont că pot declanșa producerea de antigeni antileucocitari, micșorînd astfel șansa de transplant renal.

Hemodializa periodică este capabilă să amelioreze pentru o perioadă lungă de timp starea hematologică.

C. **Tratamentul stării de uremie acută și cronică.** 1) *Hemodializă periodică* efectuată în Centrele de hemodializă se izbește de o serie de probleme specific pediatrice, de ordin:

a. *anatomic* prin necesitatea unei abordări venoase, cu utilizare limitabilă ca: shunt-ul arteriovenos, fistula arteriovenoasă între artera și vena radială, shunt-ul Thomas între artera și vena femurală;

b. *medical* cu realizarea unui control asupra: anemiei, osteodistrofiei renale, creșterii, hipertensiunii arteriale;

c. *psihologic*, privind școlarizarea și integrarea socială; regimul de viață a copilului și prezentarea periodică pentru hemodializă; ambianța psihică părinte-copil bolnav cronic.

2) *Transplantul renal* cu:

a) *Fixarea indicațiilor generale și particulare* a transplantului renal, legat de menținerea constantă a unei filtrații glomerulare sub 5 ml/min/1,73 m^2 sau între 5—10 ml/min/1,73 m^2 în condițiile existenței unei uremii cronice grave, a unei pericardite sau polinevrite generate de: malformații renourinare, acidoză tubulară, cistinoză, lupusul eritematos. Se va avea în vedere posibilitatea apariției leziunii renale care a dus la I.R.C. pe rinichiul transplantat în caz de: amiloidoză, oxalază, lupus, sindrom nefrotic corticorezistent, sindrom Goodpasture, glomerulopatii membranoproliferative.

b) *Fixarea contraindicațiilor transplantării,* care pot fi relative (bolile care se pot grefa și pe rinichiul transplantat) și absolute (ineficacitatea tratamentului prin hemodializă periodică).

c) *Selectarea imunologică a donatorului* prin utilizarea: antigenelor eritrocitare ABO și/sau antigenelor sistemului de histocompatibilitate.

d) *Prelevarea rinichiului și efectuarea transplantării.*

e) *Tratamentul imunosupresor* cu azatioprină, corticoterapie, ser antilimfocitar.

f) *Prevenirea și tratarea complicațiilor* ca: rejetul precoce, rejetul tardiv, tromboza arterei renale, infecțiile acute cu evoluție gravă datorită utilizării imunodepresoarelor.

Sinteza indicaţiilor terapeutice în I.R.C. la copil. *La sugar.* În primul an de viaţă I.R.C. este preponderent de cauză tubulară, cu menţinerea pentru o perioadă lungă de timp a unei filtrări glomerulare normale sau cvasinormale.

Aceasta impune următoarele particularităţi în tratamentul I.R.C.

1) *Un aport lichidian bun* care scade retenţia azotată, micşorează încărcătura osmotică, previne apariţia simptomatologiei digestive.

2) *Corectarea acidozei prin utilizarea alcalinizantelor.*

3) *Suplimentarea cu vitamina D şi calciu* în condiţiile unui tratament alcalinizant se va face cu atenţie, pentru a evita hipervitaminoza D şi nefrocalcinoza.

La copilul mare. I.R.C. are un caracter global, prin atingerea concomitentă glomerulară şi tubulară. Se urmăreşte:

1) *realizarea unei restricţii proteice,* cu condiţia menţinerii unui echilibru nutriţional satisfăcător;

2) *un aport lichidian normal* şi restricţia de la caz la caz a NaCl şi a alimentelor bogate în potasiu;

3) tratamentul osteopatiei renale prin utilizarea calciului, vitaminei D şi a gelului de aluminiu.

Copilul aflat la dializă periodică. Dializa periodică aduce unele modificări de nuanţă în tratamentul I.R.C.

1) *Se permite o lărgire a regimului alimentar,* cu un regim total liber în primele 4—6 ore de dializă (ameliorează raţia globală şi pierderea de aminoacizi prin membrana de dializă), cu lărgirea în rest a raţiei proteice şi a aportului de sare.

2) *Persistenţa osteodistrofiei renale impune continuarea tratamentului cu calciu, vitamina D* şi gel de aluminiu, dar cu pericolul de osificare a unor părţi moi.

3) *Prezenţa unei H.T.A. ireductibile la tratamentul medicamentos,* coexistînd cu o activitate reninică crescută este o indicaţie de binefrectomie.

4) *Anemia* se accentuează în urma pierderilor de sînge din timpul hemodializei; de aceea se impune să se intervină în cazuri extreme, cu transfuzii de masă eritrocitară şi excluderea leucocitelor.

11. GLOMERULOPATII

Glomerulopatiile reprezintă afectarea renală cea mai frecventă la vîrsta copilăriei. Cauze multiple și variate pot duce la o alterare morfo-funcțională de grade diferite a glomerulului, avînd și un anumit răsunet clinicobiologic.

În funcție de diferențele de nuanță etiologică clinică, biologică și histologică, glomerulopatiile se împart în:

A. *Glomerulonefrite acute cu:*
   1. *glomerulonefrită acută poststreptococică;*
   2. *glomerulonefrite acute infecțioase nestreptococice;*
   3. *glomerulonefrite alergice;*
   4. *forme particulare de glomerulonefrite acute;*
   (G.N.A.):
   — *G.N.A. în focar;*
   — *G.N.A. maligne;*
   5. *glomerulonefrite acute secundare unor boli generale:*
   — *G.N.A. din purpura Schönlein-Henoch;*
   — *sindromul hemolitic — uremic;*
   — *sindromul Goodpasture.*

B. *Sindroame nefrotice cuprinzînd:*
   1. *sindroame nefrotice congenitale și ereditare;*
   2. *sindroame nefrotice idiopatice sau primitive;*
   3. *sindroame nefrotice secundare sau simptomatice.*

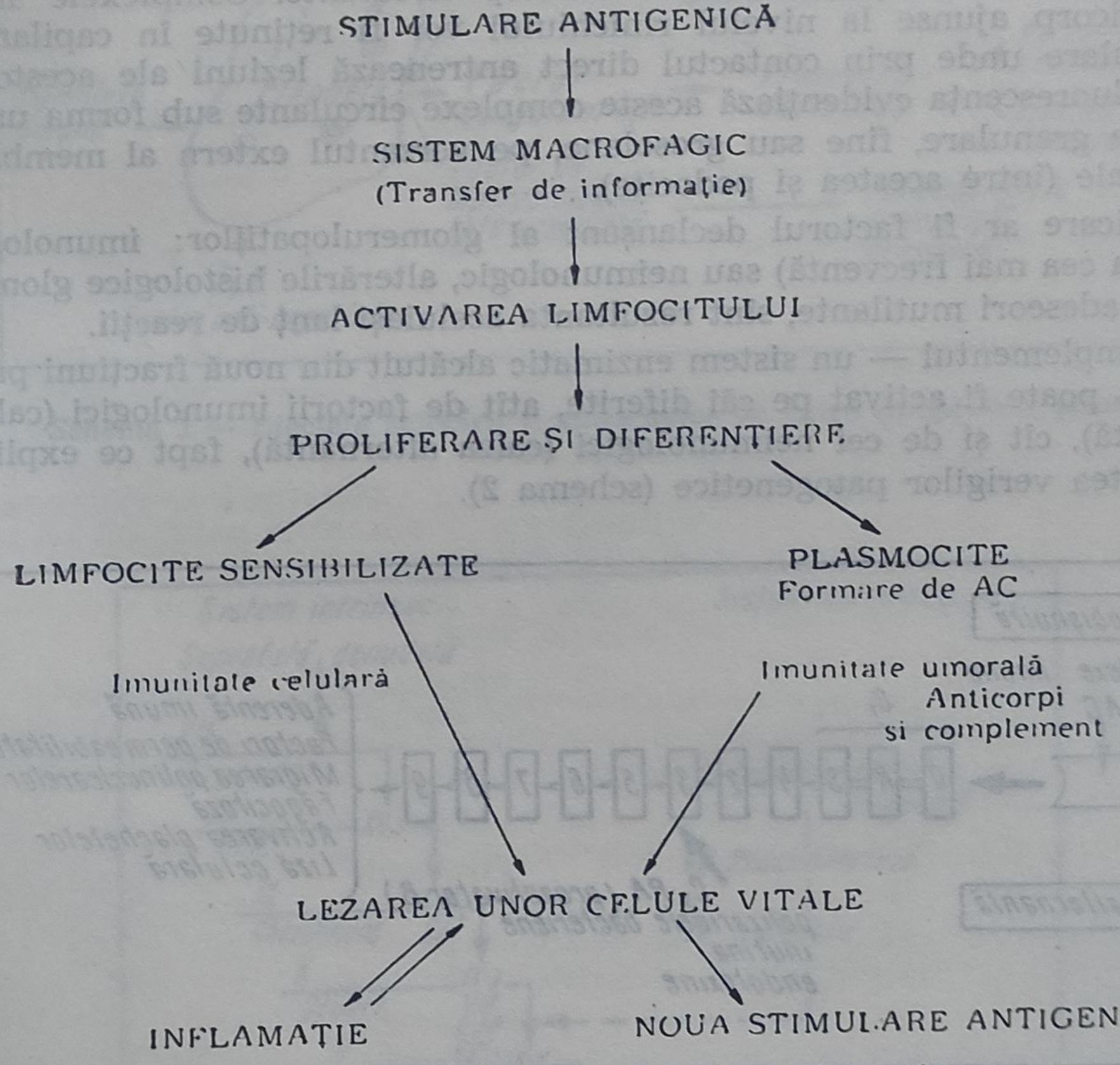
C. *Glomerulonefrite cronice cuprinzînd:*
   1. *G.N.C. poststreptococică;*
   2. *G.N.C. primitivă cu următoarele forme:*
   — *G.N.C. cu leziuni glomerulare minime;*
   — *G.N.C. membranoase;*
   — *G.N.C. proliferative;*
   — *G.N.C. focale;*
   — *G.N.C. ereditare — sindrom Alport;*
   3. *G.N.C. secundare unor boli generale:*
   — *glomeruloscleroza diabetică;*
   — *G.N.C. amiloidă;*
   — *G.N.C. lupică.*

I. PATOGENIA GLOMERULONEFRITELOR

Observațiile clinice îndelungate, numeroasele investigații biochimice precum și cercetările experimentale, au reușit să clarifice, în cea mai mare parte, verigile patogenice și secvențialitatea intervenției acestora în geneza glomerulopatiilor.

În lumina cunoștințelor actuale se consideră că glomerulopatiile pot fi induse prin: a) *mecanisme imunologice;* b) *mecanisme neimunologice.*

Mecanismul imunologic are la bază agresiunea antigenică. Antigenul (de origine endogenă sau exogenă) va fi preluat de sistemul macrofagic (schema 1) și transmis în cadrul unui transfer de informație limfocitului, care va suferi un proces de proliferare și diferențiere.



Schema 1 Modalitatea de răspuns la stimulul antigenic

Răspunsul limfocitului la stimularea antigenică poate fi orientat spre antrenarea unor procese de imunitate celulară sau umorală. Fiecare în parte (imunitate celulară sau umorală) dar cu deosebire prin sumare, produc lezarea unor celule vitale. Lezarea celulelor duce pe de o parte la un răspuns inflamator, în cursul căruia pot fi lezate alte celule, iar pe de altă

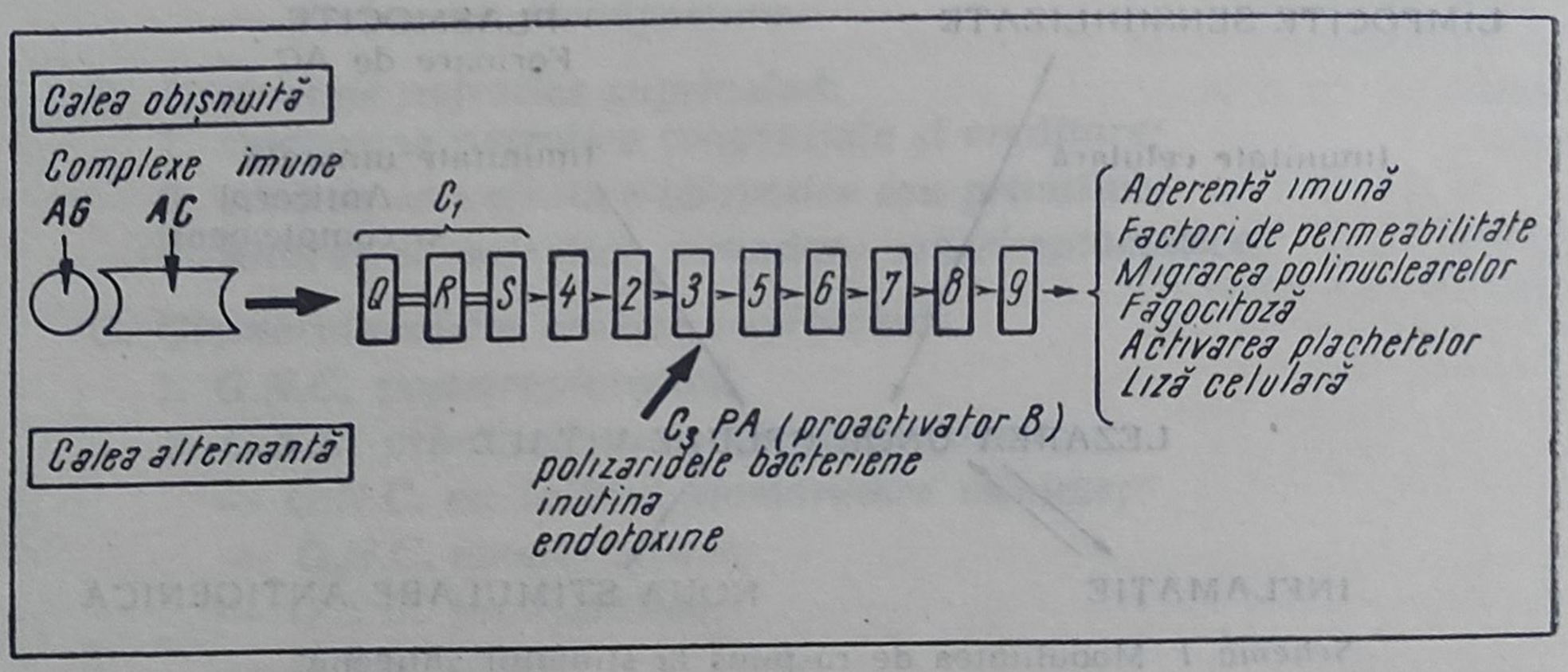
parte, la o nouă stimulare antigenică, o parte din componentele celulei lezate putînd juca rol de antigen. În urma acestui lanț de reacții pot rezulta două tipuri de anticorpi implicați în declanșarea nefropatiilor glomerulare:

— *anticorpi — antimembrană bazală*, care sînt dirijați — așa cum le spune și numele — împotriva membranei bazale glomerulare, antrenînd lezarea acesteia. Sînt anticorpi „specifici", formați ca răspuns la un stimul antigenic endogen (glomerular) mai rar exogen. Imunofluorescența îi evidențiază cu o dispoziție lamelară — continuă, pe versantul intern al membranei bazale (între aceasta și endoteliu);

— *anticorpi „nespecifici"* ce se cuplează în torentul circulator cu antigenele neglomerulare (de proveniență endogenă sau exogenă) determinînd formarea unor clomplexe antigen-anticorp circulante. Complexele antigen-anticorp ajunse la nivelul rinichiului vor fi reținute în capilarele glomerulare unde prin contactul direct antrenează leziuni ale acestora. Imunofluorescența evidențiază aceste complexe circulante sub forma unor depozite granulare, fine sau grosolane, pe versantul extern al membranei bazale (între acestea și podocite).

Oricare ar fi factorul declanșant al glomerulopatiilor: imunologic (situația cea mai frecventă) sau neimunologic, alterările histologice glomerulare, adeseori mutilante, sînt rezultanta aceluiași lanț de reacții.

Complementul — un sistem enzimatic alcătuit din nouă fracțiuni proteice — poate fi activat pe căi diferite, atît de factorii imunologici (calea obișnuită), cît și de cei neimunologici (calea alternantă), fapt ce explică identitatea verigilor patogenetice (schema 2).



Schema 2 — Căile de activare a complementului și principalele consecințe (după Gewurz H.).

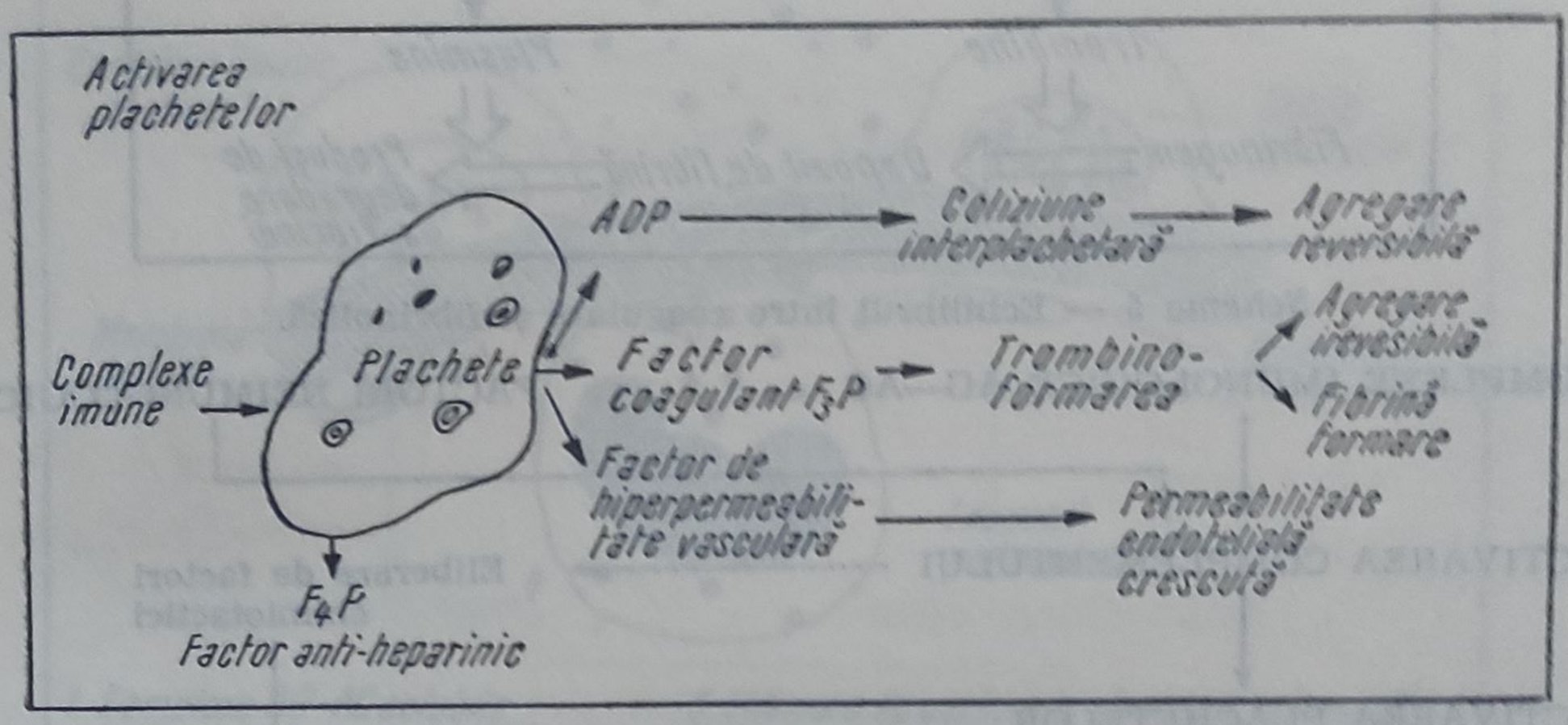
Activarea complementului duce la amorsarea unui întreg lanț de reacții (schema 3) cu activarea trombocitelor (schema 4), consecutiv căruia începe un proces de coagulare (schema 5).

Activarea coagulării are două consecinţe importante:

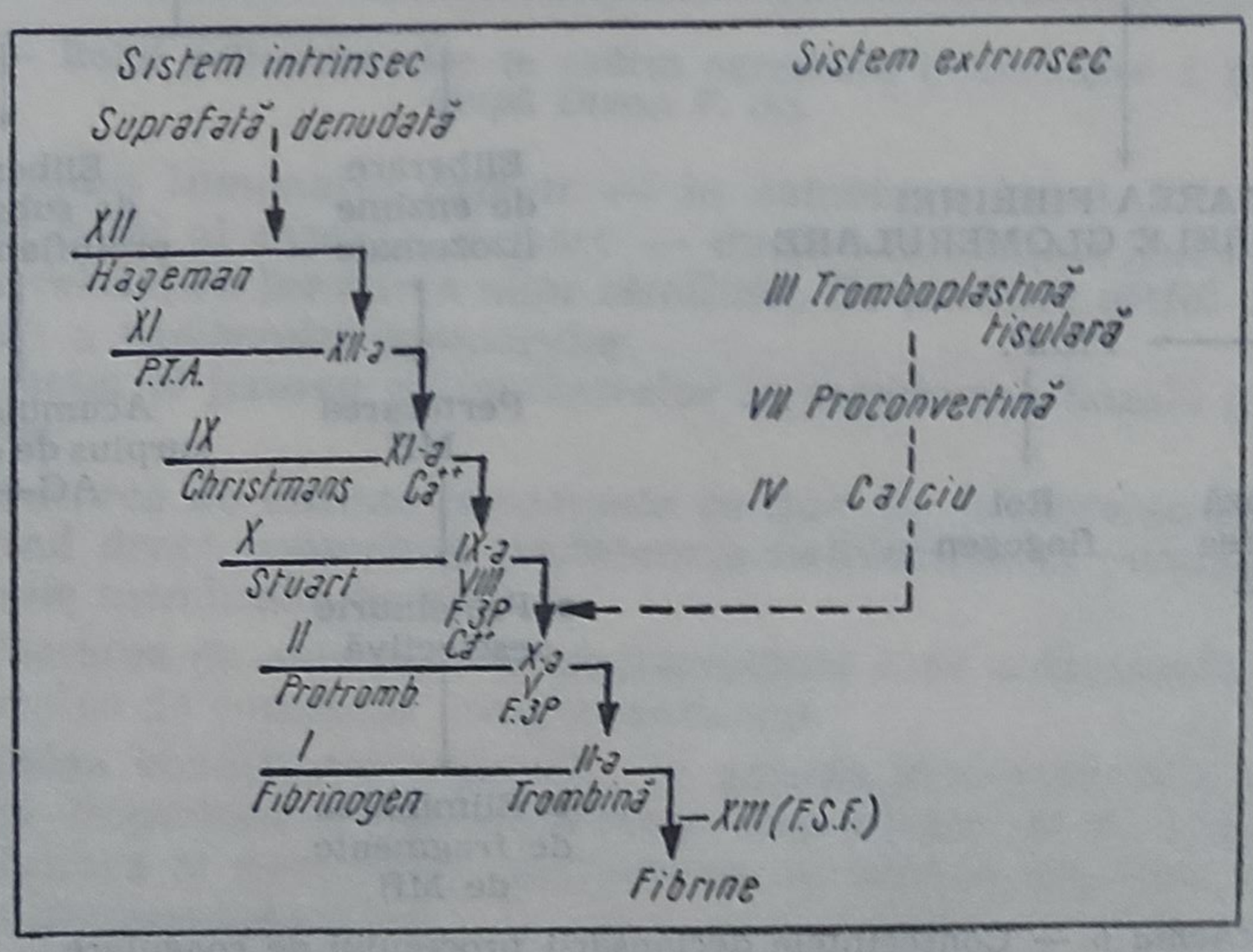
1. *Formarea fibrinei în capilarele glomerulare* (schema 6).

Fibrina, ca rezultat al procesului de coagulare, poate avea două localizări în glomerul:

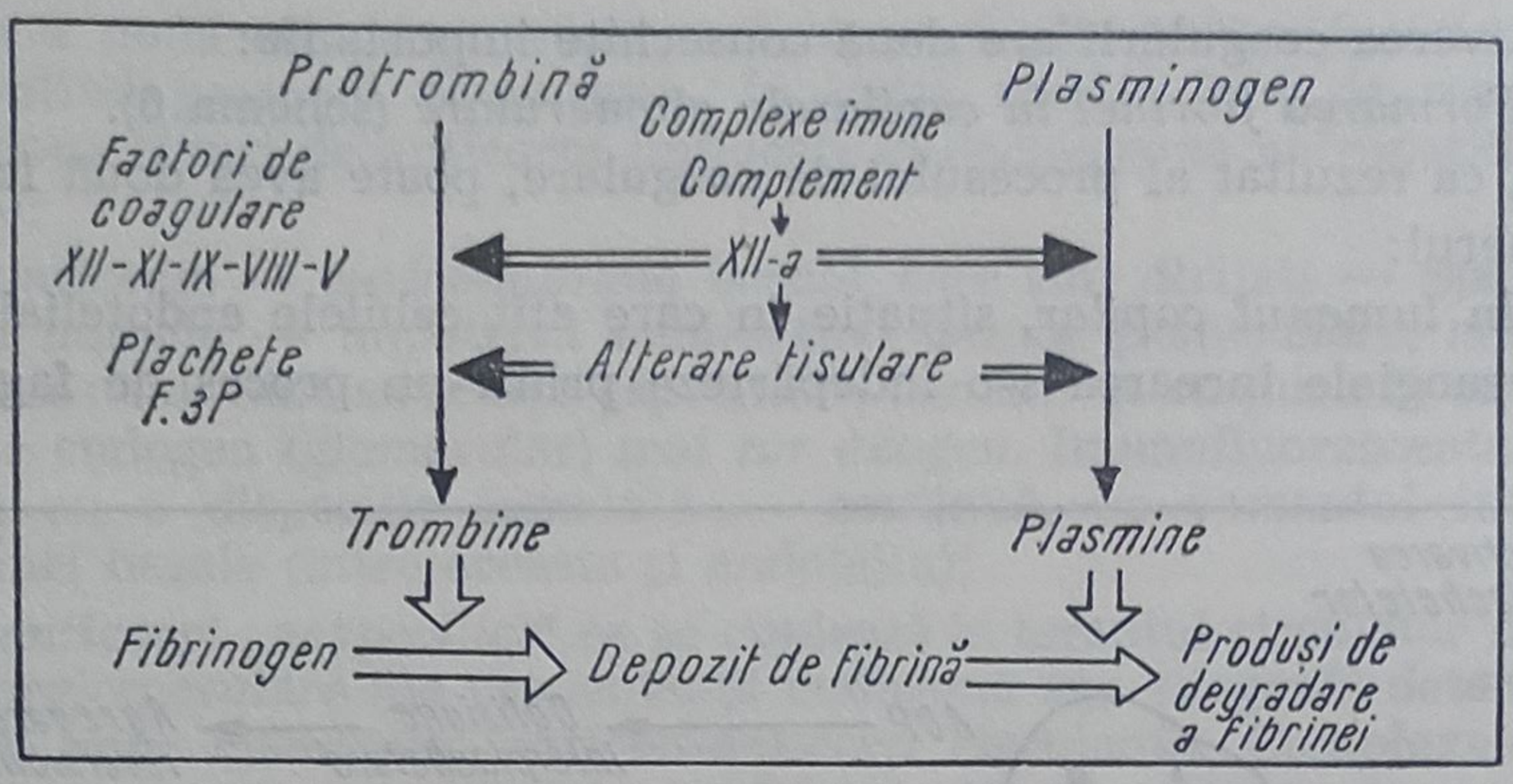
a) *În lumenul capilar*, situaţie în care atît celulele endoteliale cît şi cele mezangiale încearcă s-o îndepărteze printr-un proces de fagocitoză.



Schema 3 — **Efectele activării trombocitelor de către complexele imune (după Jobin F.).**



Schema 4 — **Schema simplificată a coagulării — „mecanismul în cascadă".**



Schema 5 — Echilibrul între coagulare și fibrinoliză.

COMPLEXE IMUNOLOGICE AG—AC

FACTORI NEIMUNOLOGICI

ACTIVAREA COMPLEMENTULUI ----------→ Eliberare de factori chimiotactici

ACTIVAREA PLACHETELOR

ACTIVAREA COAGULĂRII ----------→ ATRACȚIA ȘI FIXAREA POLINUCLEARELOR LA MB
Activarea XII

FORMAREA FIBRINEI ÎN CAPILARELE GLOMERULARE

FIBRINA ⟶ P.D.F.

Stimulează proliferarea celulară

Rol flogogen

Eliberare de enzime lizozomale

Eliberare de substanțe proinflamatoare

Perforarea MB

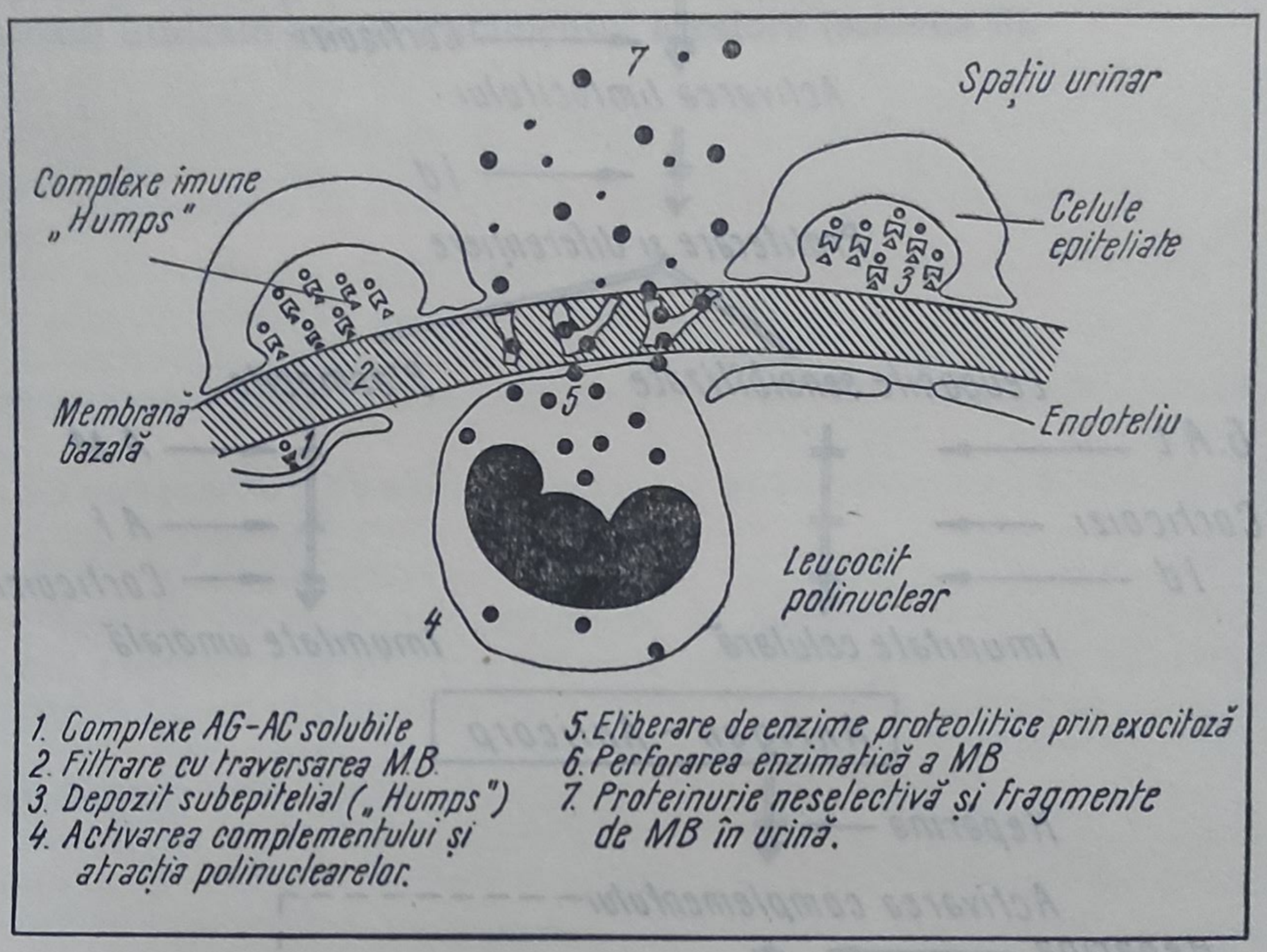
Acumulare de surplus de complexe AG—AC

- Proteinurie neselectivă
- Eliminarea de fragmente de MB

Schema 6 — Consecințele declanșării procesului de coagulare.

Nota: P.D.F.=Produși de degradare ai fibrinei.

Dacă depozitele de fibrină sînt mari și depășesc capacitatea de fagocitare a celulelor endoteliale și mezangiale, acestea suferă un proces de hipertrofie și hiperplazie, urmat de o acumulare de material hialin intercelular și de o colagenizare secundară a leziunilor. Se realizează astfel o obliterare treptată „centrifugă" a lumenului capilar.



1. Complexe AG-AC solubile
2. Filtrare cu traversarea M.B.
3. Depozit subepitelial („Humps")
4. Activarea complementului și atracția polinuclearelor.
5. Eliberare de enzime proteolitice prin exocitoză
6. Perforarea enzimatică a MB
7. Proteinurie neselectivă și fragmente de MB în urină.

Schema 7 — **Rolul polinuclearelor în cadrul agresiunii imunologice a glomerulului (după Dixon F. S.).**

b) *În afara lumenului capilar* — în camera urinară, între epiteliul glomerular și cel al capsulei urinare — ducînd la simfiza între cele două rînduri de celule, cu formarea unor semilune. Se produce astfel o mutilare „centripetă" a capilarului glomerular.

2. *Atracția și fixarea polinuclearelor* la membrana bazală (schema 7) care produc:

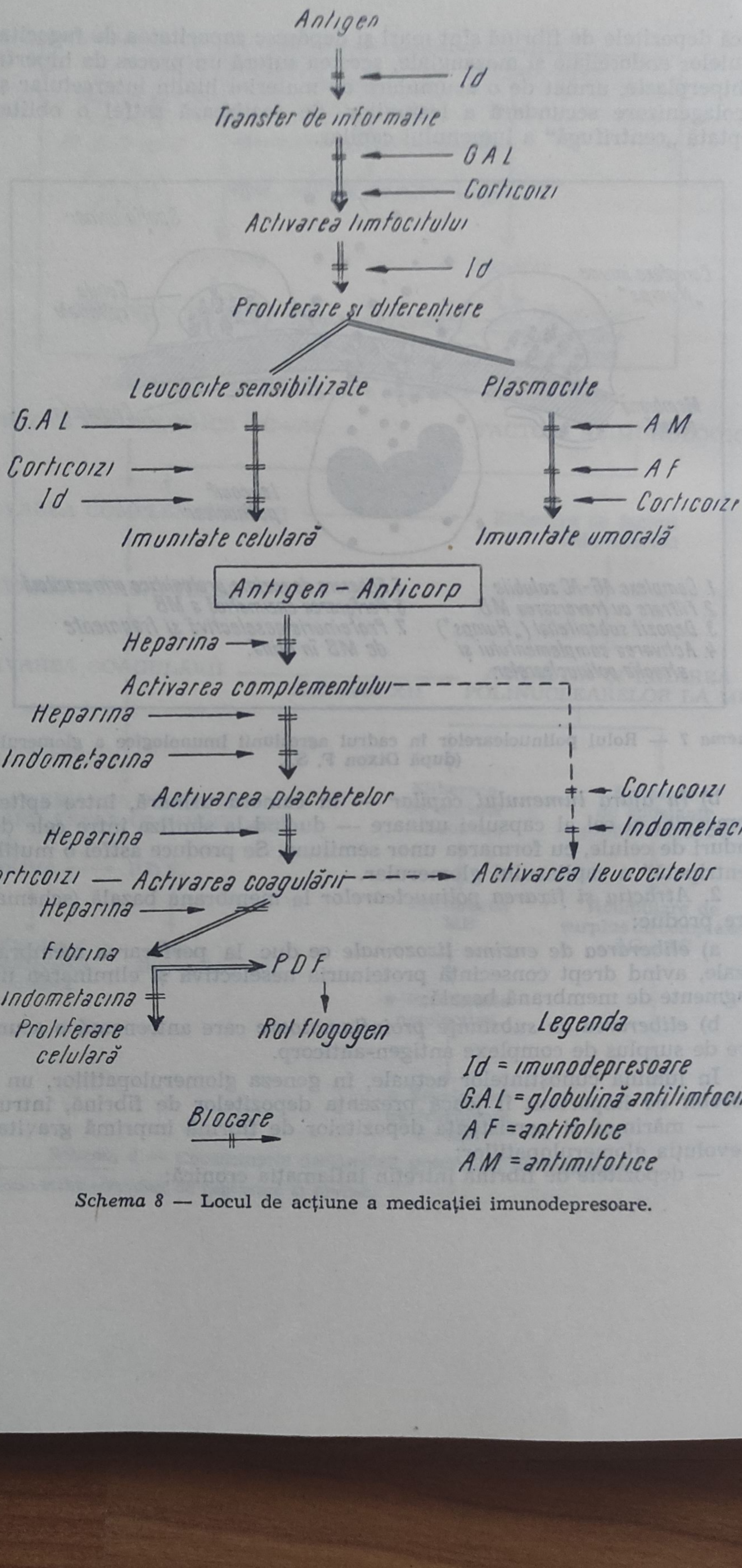
a) *eliberarea de enzime lizozomale* ce duc la perforarea membranei bazale, avînd drept consecință proteinuria neselectivă și eliminarea unor fragmente de membrană bazală;

b) *eliberarea de substanțe proinflamatoare* care antrenează o acumulare de surplus de complexe antigen-anticorp.

În lumina cunoștințelor actuale, în geneza glomerulopatiilor, un rol deosebit de important îl joacă prezența depozitelor de fibrină, întrucît:

— mărimea și persistența depozitelor de fibrină imprimă gravitatea și evoluția glomerulopatiilor;

— depozitele de fibrină întrețin inflamația cronică;



Schema 8 — **Locul de acțiune a medicației imunodepresoare.**

— contactul dintre celulele glomerulare și depozitele mari de fibrină duc la mutilarea și distrucția glomerulului, pe cînd distrugerea depozitelor mici în urma fagocitozei sau fibrinolizei duce la oprirea mutilării glomerulului și repararea leziunilor.

Cunoașterea verigilor patogenice implicate în realizarea unei glomerulopatii permite și precizarea locului de acțiune a substanțelor medicamentoase utilizate azi în tratamentul acestora (schema 8).

II. GLOMERULONEFRITELE ACUTE

GLOMERULONEFRITA ACUTĂ DIFUZĂ (G.N.A.)

Glomerulonefrita acută este o afecțiune caracterizată clinic prin edeme, hematurie, proteinurie, hipertensiune arterială și anatomopatologic printr-o atingere acută și nesupurativă a capilarelor glomerulare, înglobînd o reacție exsudativă (edem, infiltrarea floculusului cu polinucleare) și una proliferativă celulară (endotelială și mezangială).

ETIOLOGIE

Factori determinanți. Glomerulonefrita acută difuză recunoaște 3 grupe mari de cauze etiologice:

I. *Glomerulonefrite acute de cauză infecțioasă* care cuprinde:

1. *Glomerulonefrite acute bacteriene.* a) *Glomerulonefritele acute poststreptococice,* care domină ca proporție scena G.N.A., apărînd fie în epidemii, fie cu caracter sporadic. Streptococul cel mai frecvent incriminat este cel hemolitic grup A cu tipul 12 (în epidemii) și tipul 4 (sporadic). Mai rar s-au evidențiat streptococi A_2, A_{19}, A_{25}, A_{31}, A_{49}.

Focarele de infecție pot fi: amigdalian, sinusal, otic, traheobronșic, pulmonar, tegumentar, dentar. b) *Glomerulonefrite acute bacteriene nestreptococice* sînt rare, dar nu excepționale, putînd fi induse de stafilococ, pneumococ, meningococ, *Salmonella tiphi murium,* colibacilul sau brucela. În aceste cazuri, perioada de latență este mai îndelungată, dar simptomatologia clinică și prognosticul sînt identice ca la glomerulonefrita acută poststreptococică.

2. *Glomerulonefrite acute virale* pot fi cauzate de virusul vaccinal (după vaccinare antivariolică), arbovirușii, coxsakie A și B, alte virusuri (varicela, rujeola, parotidita epidemică, mononucleoza infecțioasă, mixovirusuri).

3. *Glomerulonefrite acute parazitare* au fost descrise în tifosul exantematic, febra munților stîncoși, *Plasmodium malariae,* trichinoză.

II. *Glomerulonefrite acute neinfecțioase* se întîlnesc rar, avînd la bază un mecanism imunitar sau toxialergic: maladia serului; secundar administrării unor medicamente (aspirină, piramidon, chinină); intoxicații alimentare; dermatoze alergice (venin de șarpe sau scorpion).

III. *Glomerulonefrite acute primitive* (în care nu se poate evidenția nici un factor etiologic) înglobează circa 25% din totalul cazurilor. Urmează ca cercetările viitoare să elucideze dacă ne aflăm în fața unei glomerulonefrite primitive sau prin mijloacele noastre actuale nu putem evidenția agentul etiologic.

1. GLOMERULONEFRITA ACUTĂ DIFUZĂ POSTSTREPTOCOCICĂ

Într-o proporţie de 60—80% glomerulonefrita este indusă de un streptococ. Pentru aceasta pledează o serie de argumente de ordin:

— *clinic:* bolile streptococice (scarlatină, anghină, otită, sinuzită, cutanate) preced apariţia unei G.N.A.;

— *experimentale:* producerea unei glomerulonefrite acute cu streptococ A_{12};

— *epidemiologic:* epidemiile de G.N.A. care izbucnesc în diferite colectivităţi (familie, şcoală, internate) se însoţesc de forme diferite a bolii streptococice: angine, reumatism poliarticular acut, glomerulonefrită acută;

— *bacteriologic:* cultivarea streptococilor recoltaţi în cursul infecţiilor care au precedat glomerulonefrita acută;

— *serologic*: creşterea titrului anticorpilor îndreptaţi împotriva diverşilor antigeni antistreptococici: streptolizina O, streptokinaza, hialuronidaza;

— *terapeutic:* influenţa favorabilă a penicilinei în glomerulonefritele în care s-a evidenţiat etiologia streptococică.

Factorii favorizanţi. Contribuie într-o măsură importantă, alături de factorii determinanţi la apariţia glomerulonefritei acute:

— *Vîrsta.* G.N.A. este o boală a copilăriei şi a adolescenţei. Incidenţa cea mai mare se întîlneşte între 5—15 ani. Sub 5 ani afecţiunea este rară, fapt explicat prin aceea că producţia de anticorpi este mai mică, prin urmare răspunsul imunitar este mai atenuat.

— *Sexul.* Frecvenţa, aproximativ de două ori mai mare la băieţi se pune în legătură cu constelaţia hormonală, androgenii favorizînd proliferarea glomerulară.

— *Clima.* Frigul şi umezeala sînt factori favorizanţi ai infecţiilor, ceea ce explică incidenţa mai mare a glomerulonefritelor toamna şi iarna.

— *Asocierea* unor infecţii, extracţii dentare, injecţii, vaccinări prin modificarea reactivităţii organismului, acţionează în sensul declanşării sau agravării glomerulonefritei acute.

— *Predispoziţia familială* constituie un fapt de observaţie binecunoscut.

Anatomie patologică. *Macroscopic.* Modificările macroscopice ale rinichiului din G.N.A. sînt necaracteristice. Rinichii sînt măriţi în volum, suprafaţa este netedă, iar corticala tumefiată. Corticala prezintă culori variabile între roşu-brun şi cenuşiu-brun, palidă în funcţie de gradul hiperemiei. Limita dintre corticală şi medulară este evidentă.

Microscopic. Modificările lezionale sînt localizate predominant la nivelul glomerulilor, care sînt afectaţi în mod uniform. În cursul G.N.A. reacţionează toate componentele glomerulare, dar în grade variabile. În funcţie de caracterul şi intensitatea reacţiilor inflamatorii se pot diferenţia cîteva forme histologice de G.N.A.; G.N.A. exsudativă, G.N.A. proliferativă, G.N.A. mixtă exsudativ-proliferativă (L. Georgescu, 1971).

1. *G.N.A. exsudativă* (fig. 53, 54, 55) se caracterizează printr-un bogat aflux de polimorfonucleare în lumenul capilarelor glomerulare ische-

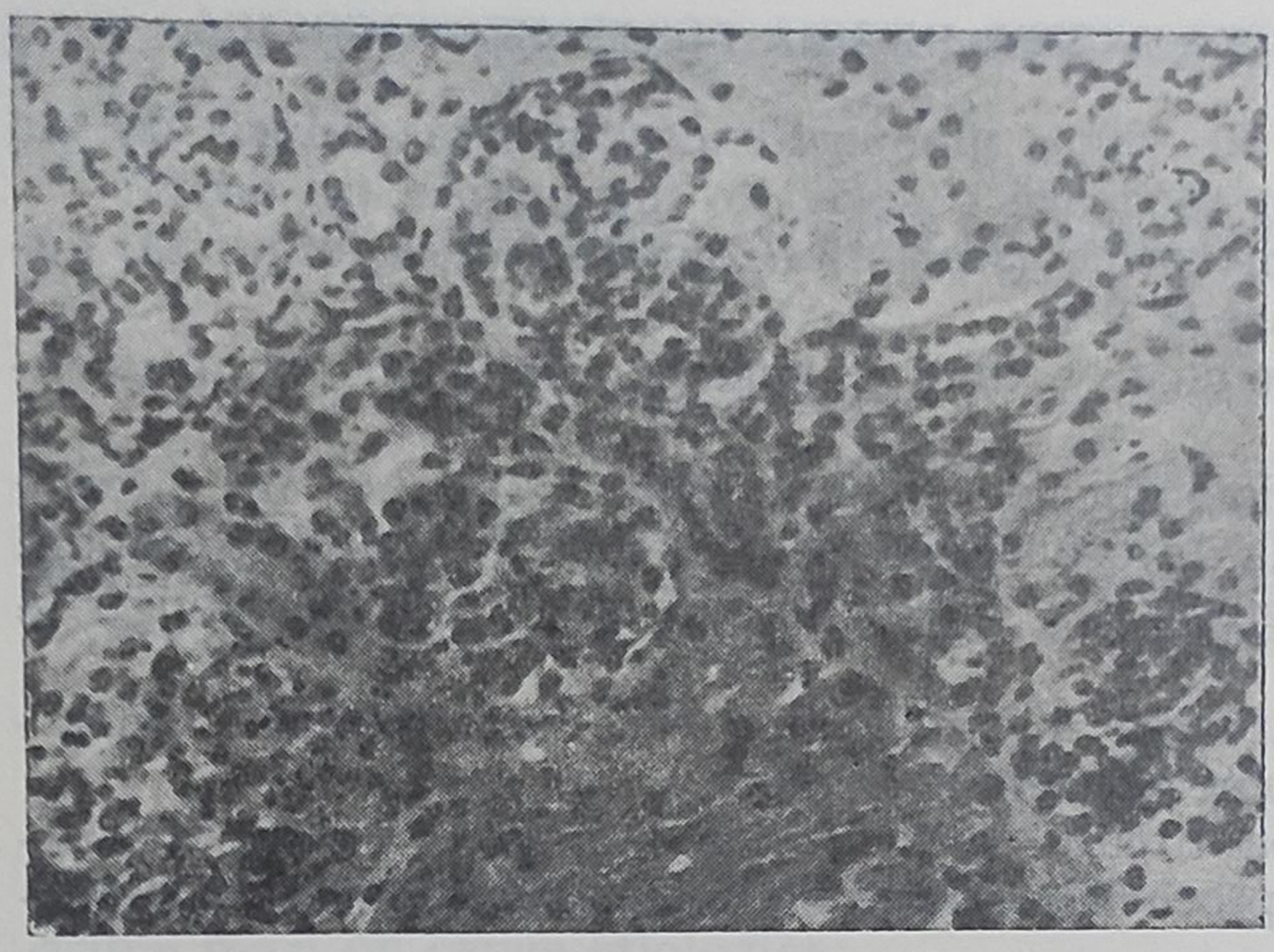


Fig. 53 — G N A exsudativă cu bogat aflux polimorfonuclear în glomerulii ischemici — Col. H E×140.

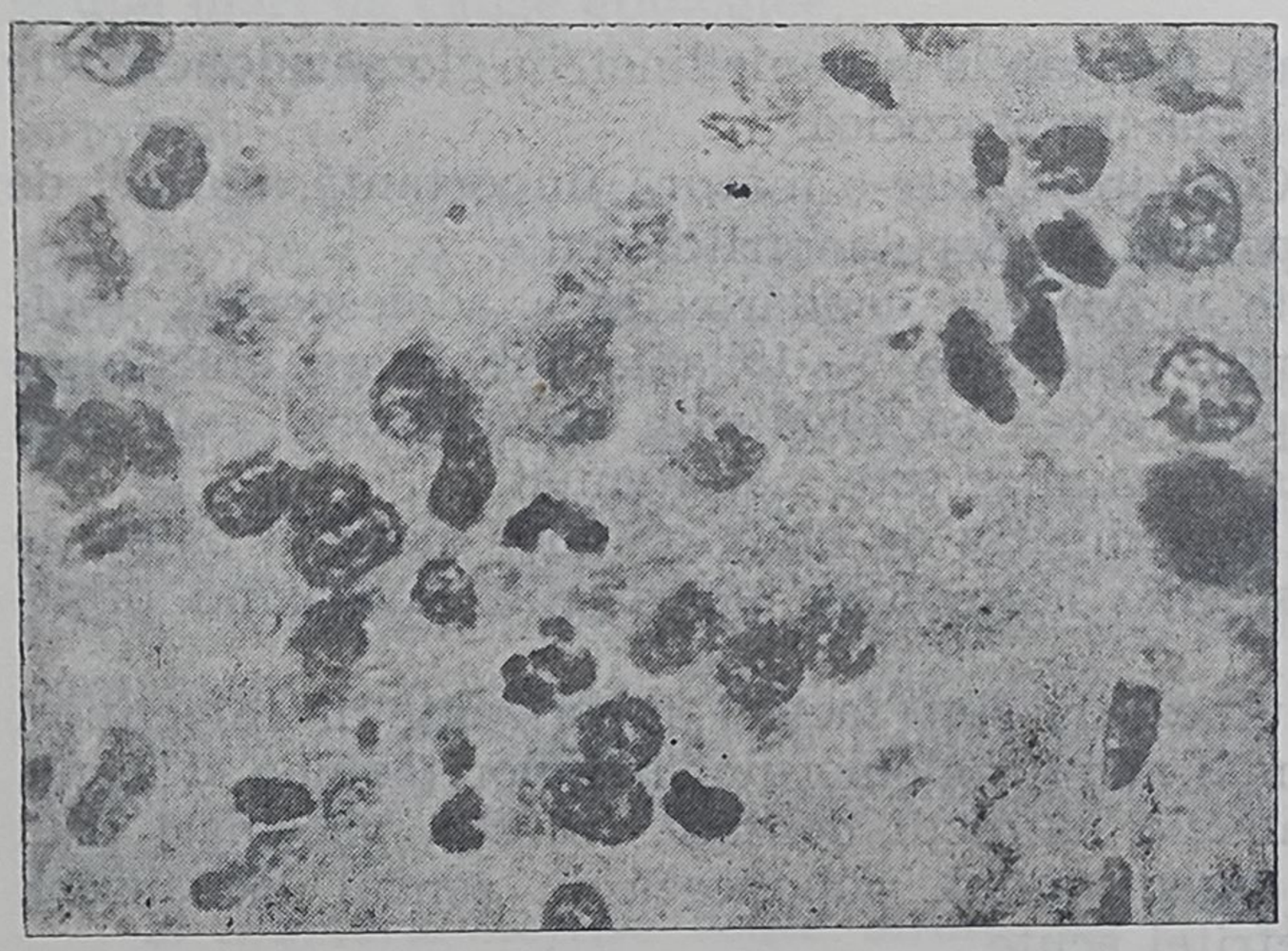


Fig. 54 — G N A exsudativă cu exsudat proteic în spaţiul subcapsular — col. H E×630.

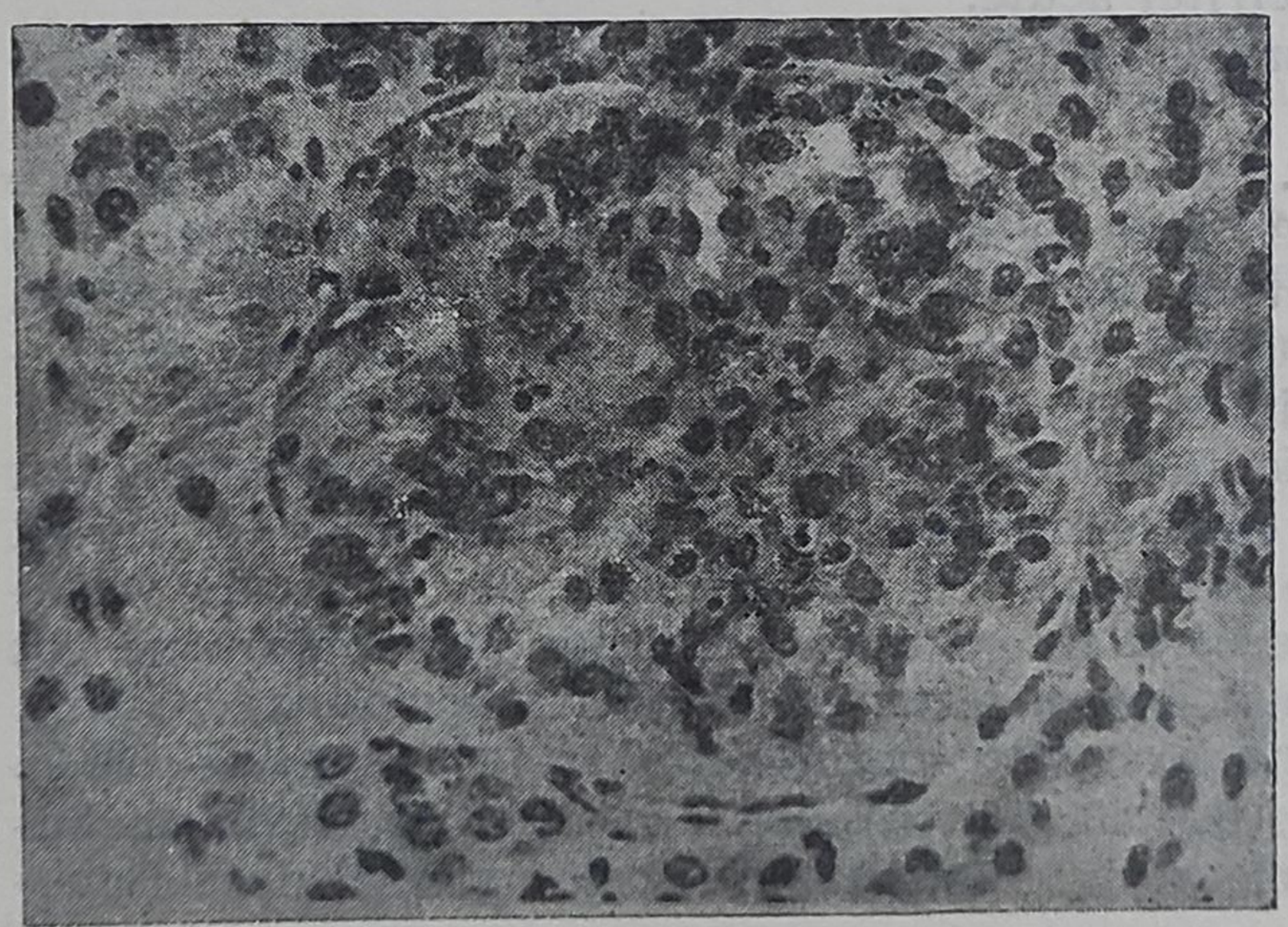


Fig. 55 — G N A exsudativă cu tumefierea şi proliferarea celulelor endoteliale; ischemie capilară, aflux bogat polimorfonuclear, exsudat în spaţiul subcapsular. — Col. H E×280.

mice. Spaţiul subcapsular poate conţine exsudat proteic. Celulele endoteliale sînt tumefiate şi discret proliferate.

În formele severe se pot întîlni tromboze capilare cu necroze uni- sau multilobare şi exsudat fibrinos în spaţiul de filtrare.

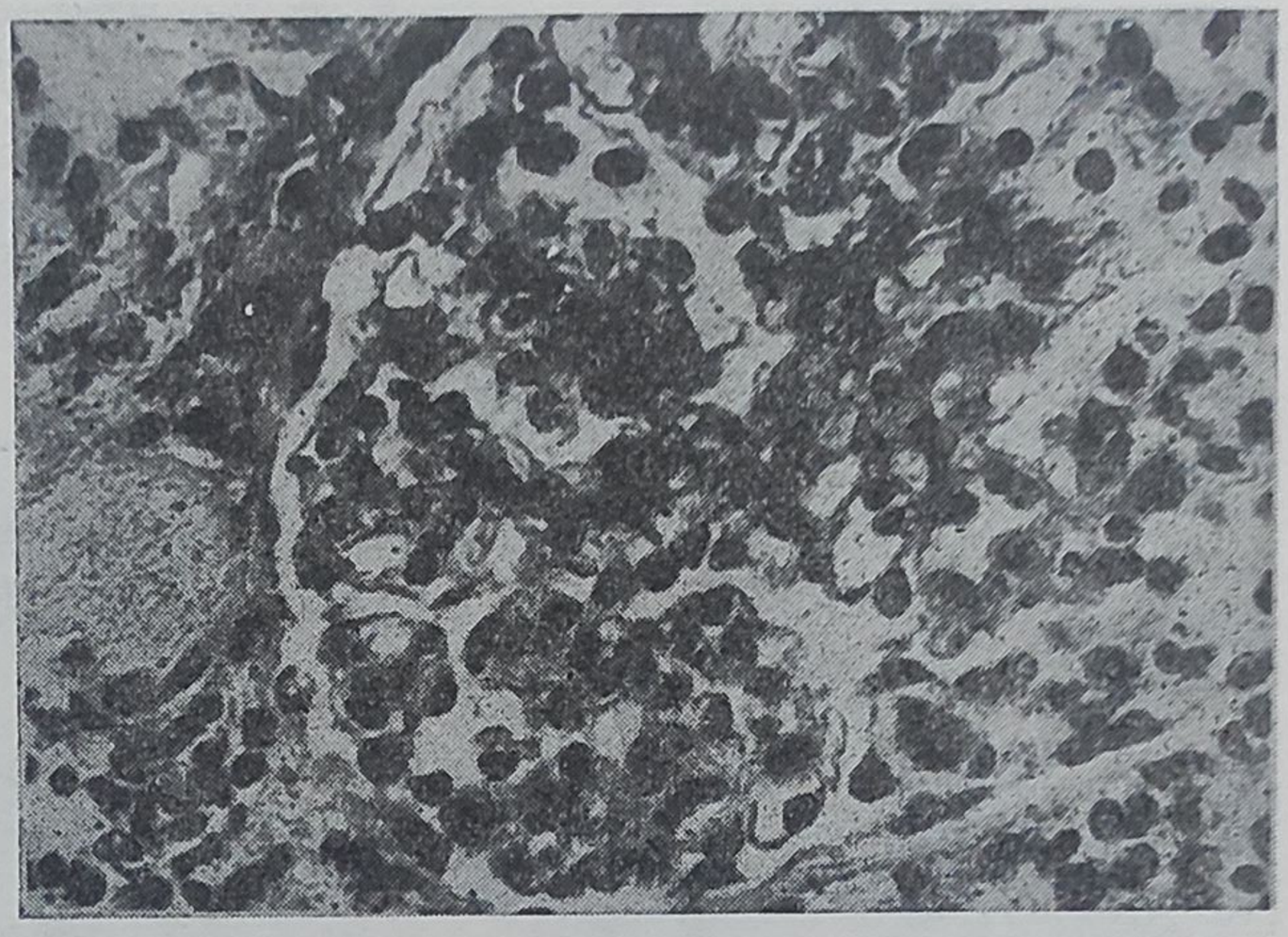


Fig. 56 — G N A proliferativă. Col. H E×280.

2. *G.N.A. proliferativă* poate apare izolat (fig. 56) sau asociat cu reacţii exsudative (fig. 57) şi depozite membranomezangiale.

În forma pură de G.N.A. proliferativă, aspectul dominant este de hipercelularitate endotelială. Celulele endoteliale proliferate prezintă un

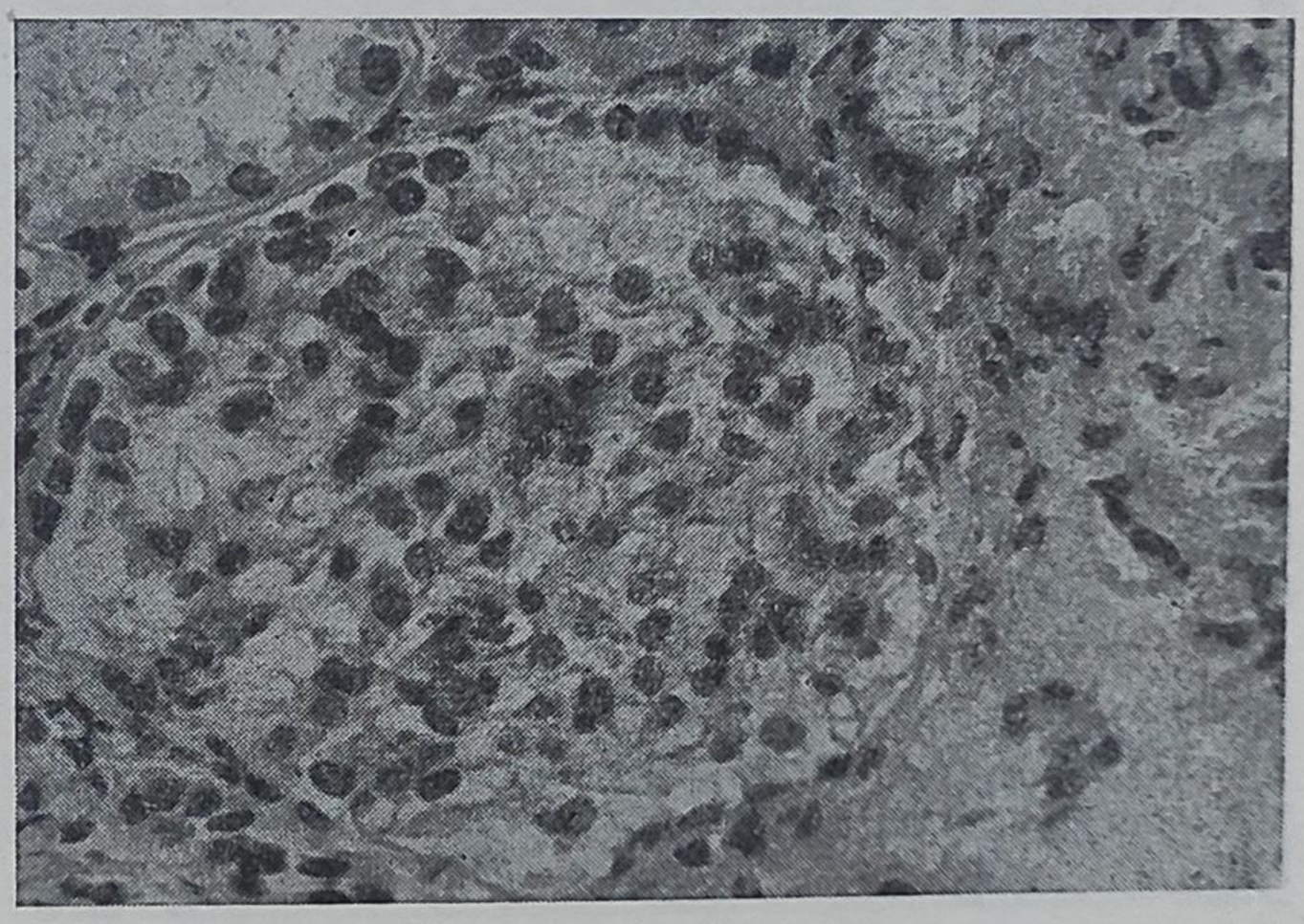


Fig. 57 — G N A proliferativă asociată cu reacţii exsudative. — Col. H E×280.

nucleu veziculos şi o citoplasmă abundentă care deseori blochează lumenul capilarelor (fig. 58). Focare mai marcate de hipercelularitate se găsesc în zona centrală lobulară. Hipercelularitatea se realizează în mare măsură şi prin creşterea numerică a celulelor mezangiale intercapilare

care nu reprezintă altceva decît unele celule endoteliale modificate (fig. 59).

Ultrastructural, în zonele de hipercelularitate, fața externă a laminei *densa* este îngroșată neuniform, cu protuberanțe caracteristice denumite

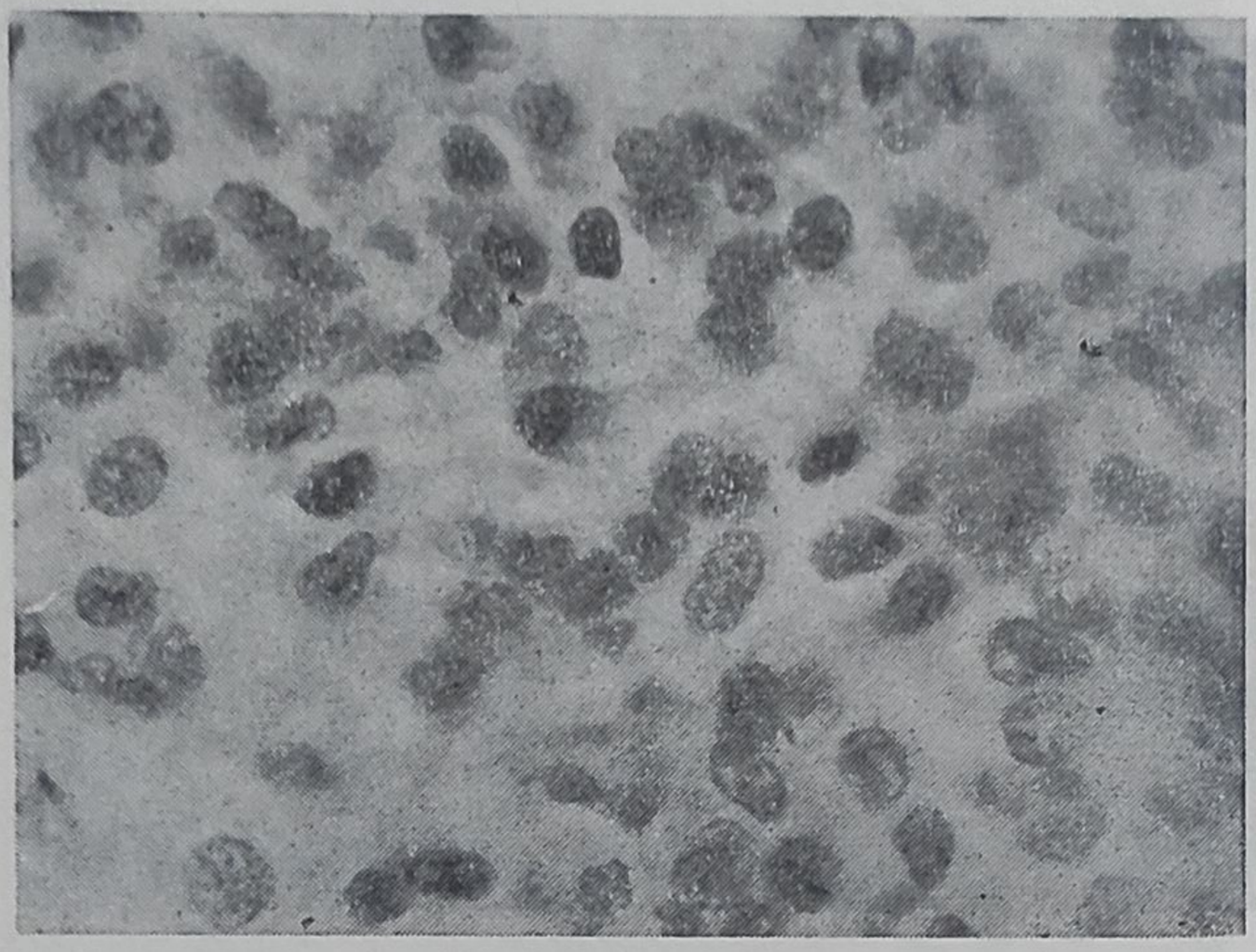


Fig. 58 — G N A proliferativă cu tumefierea celulelor endoteliale, avînd un nucleu veziculos, blocînd lumenul capilar. — Col. H E ×620.

„*humpsuri*". Aceste proeminențe sînt acoperite de citoplasma celulelor epiteliale. Aspectele de humps sînt caracteristice pentru G.N.A. poststreptococică (proliferativă și exsudativă). Celulele epiteliale prezintă

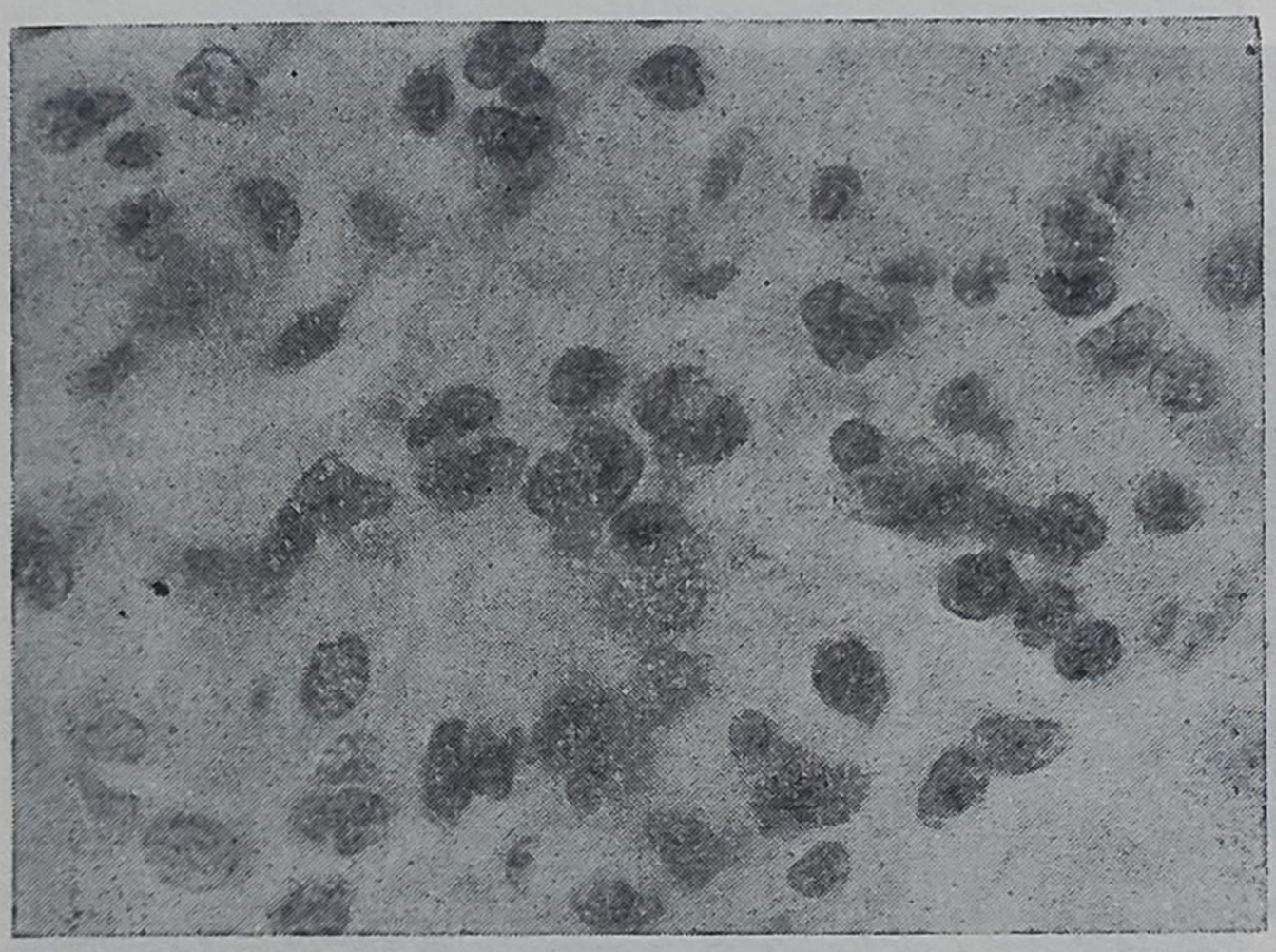


Fig. 59 — G N A proliferativă cu creșterea numerică predominant a celulelor mezangiale. — Col. H E ×630.

fuziuni ale proceselor podocitare, dilatarea reticulului endoplasmatic, formarea de vacuole și incluzii intracitoplasmatice (fig. 60 și fig. 61).

3. *G.N.A. mixtă* este o formă exsudativ-proliferativă, în care leziunile inflamatorii glomerulare sînt atît de tip exsudativ cît și de tip pro-

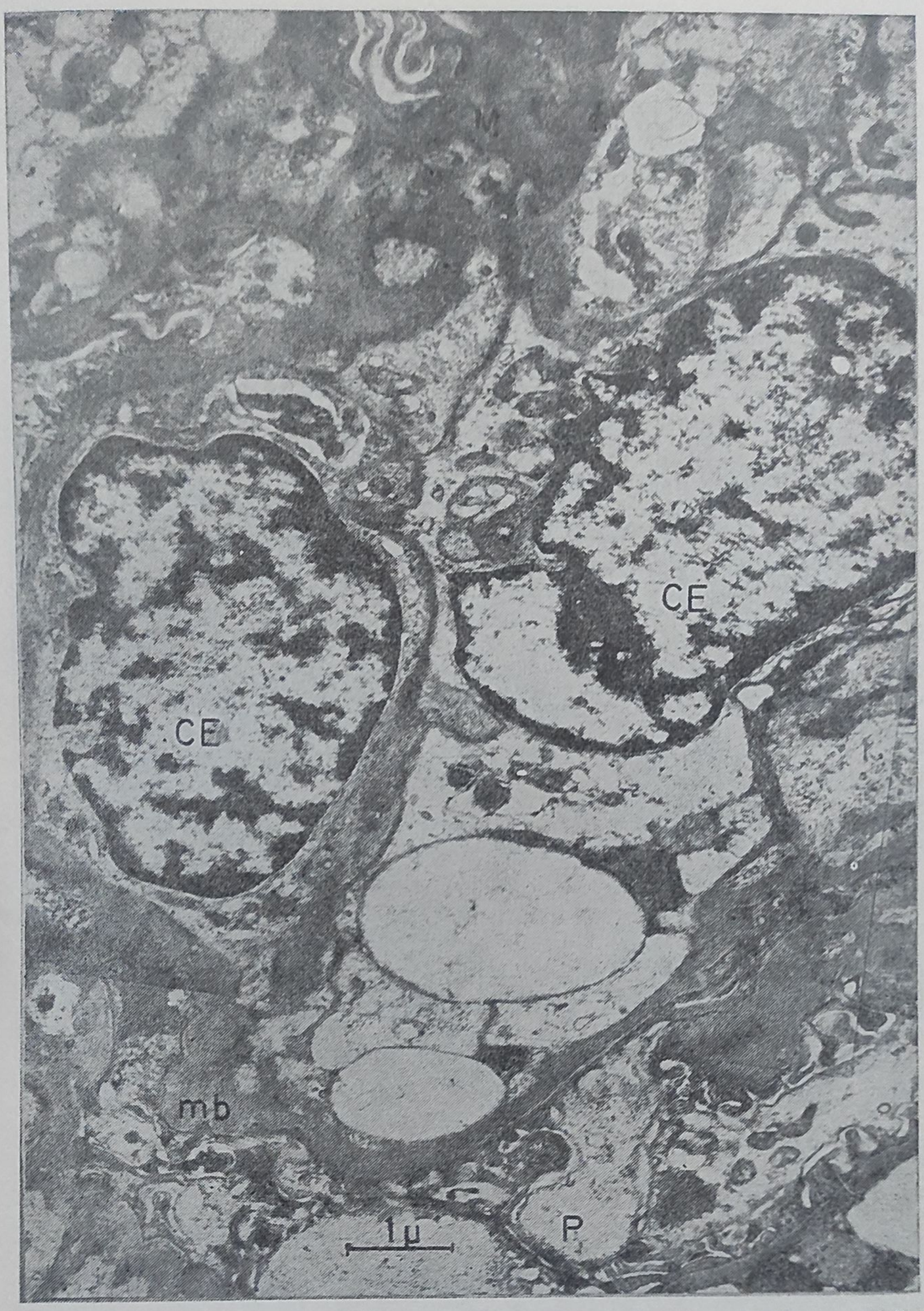


Fig. 60 — B.M. 14 ani. G N A proliferativă — imagine electronooptică. Lumenul capilar este aproape obliterat de celule endoteliale și de mase de material amorf electronodens asemănător celui din membrana bazală (original Dr. Litvac Bob).

M=material amorf de tip membrană bazală; mb=membrană bazală; C E=celulă epitelială; L C=lumen capilar; C B=capsulă Bowman; p=podocite; fp=fuziuni ale pedicelelor.

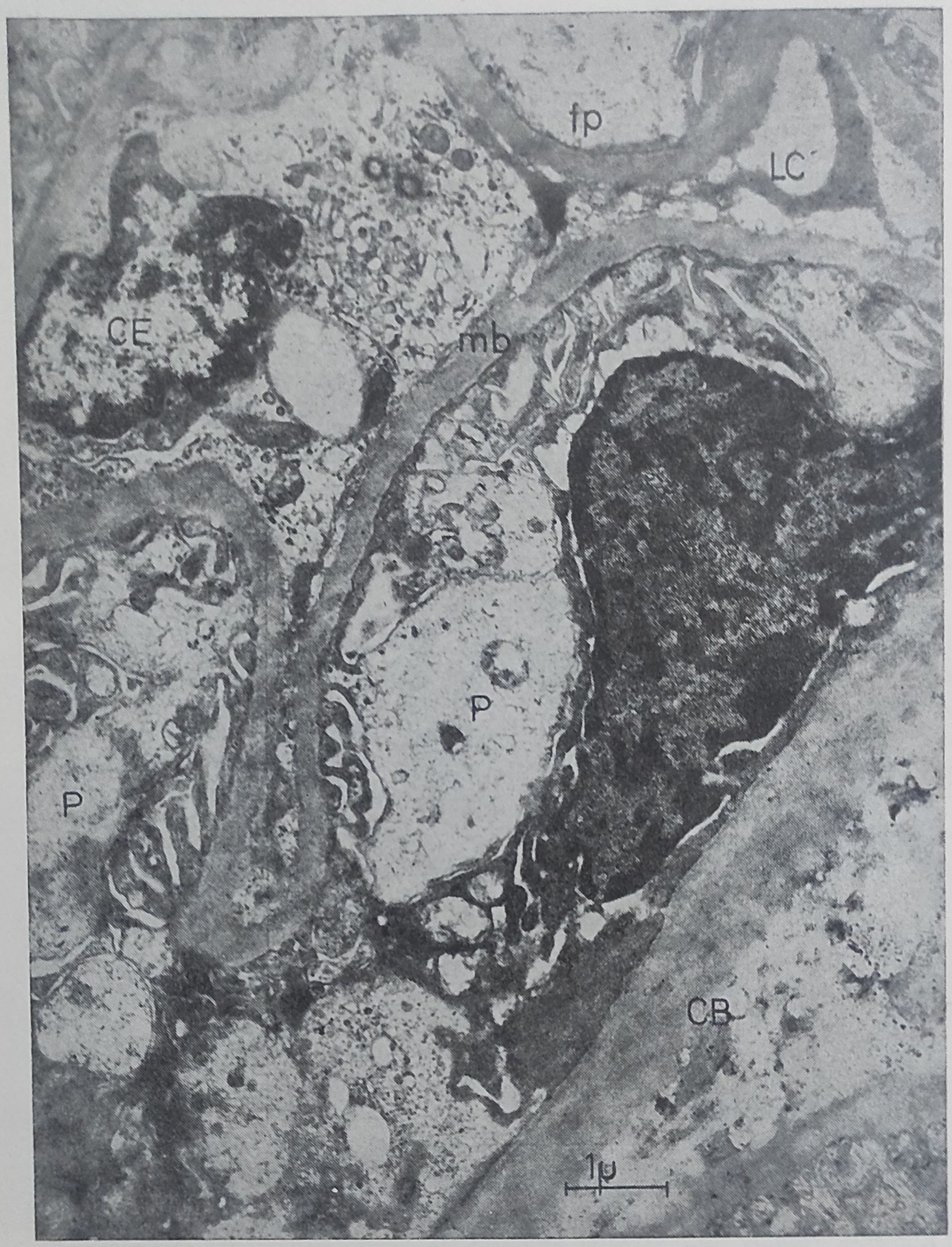


Fig. 61 — B.M. 14 ani. G N A proliferativă — imagine electronooptică ×18 130: membrana bazală prezintă o margine neregulată spre lumenul capilar. Uşoară fuziune a pedicelelor (original Dr. Litvac Bob).

liferativ. Tubii renali prezintă un aspect histologic nemodificat în majoritatea cazurilor. Rareori se semnalează leziuni distrofice hidroprotidice simple, la nivelul tubilor contorți.

Leziunile interstițiale sînt minime de tipul edemului și infiltratului polimorfonuclear (fig. 62). Evoluția leziunilor din G.N.A. este foarte dife-

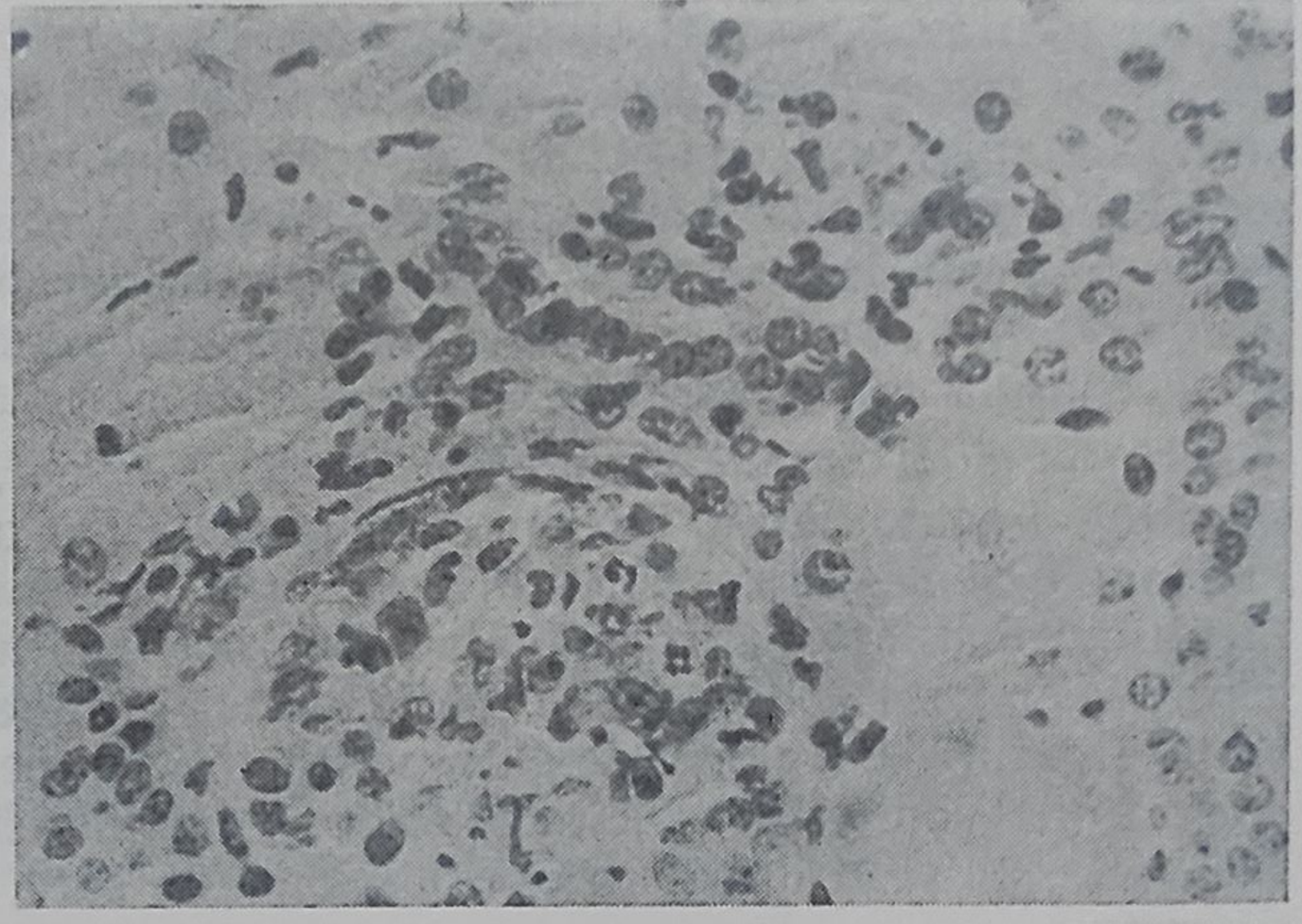


Fig. 62 — G N A exsudativă cu leziuni distrofice hidroprotidice tubulare și infiltrat polimorfonuclear interstițial. Col. H E×280.

rită. Leziunile de tip inflamator exsudativ sînt reversibile în proporție de 75—95% prin dispariția edemului și a infiltratului celular după îndepărtarea complexului antigen-anticorp.

În formele severe, cu bogate precipitate de fibrină în spațiul subcapsular, se stimulează proliferarea celulelor epiteliale ale capsulei Bowman, realizînd semilunile epiteliale, ducînd la insuficiență renală rapid progresivă, ca în forma malignă sau rapid progresivă.

Leziunile proliferative au o rezoluție lentă și inegală. Hipercelularitatea poate persista timp îndelungat, mai ales cea de origine mezangială.

Leziunile severe de tipul necrozelor și trombozelor duc la constituirea de cicatrici fibroase, ireversibile.

Clinica glomerulonefritei. Debutul afecțiunii este precedat, de cele mai multe ori (anamneza precizează acest fapt) de o infecție streptococică acută, sub forma unei angine, faringite, infecție de căi aeriene, impetigo. Alteori, chiar în momentul examinării bolnavului se poate evidenția angina sau alte infecții streptococice. Primele manifestări ale nefritei acute se pot constata la un interval de 5—14 zile din momentul episodului infecțios.

Debutul afecțiunii îmbracă, de obicei, un caracter *insidios* sau *lent*, cu anorexie, astenie, paloare, jenă lombară și edeme palpebrale. Uneori mai este prezentă angina. Examenul de urină practicat în această etapă este revelator. Mai rar, debutul capătă un caracter acut, fie sub forma unui sindrom infecțios acut cu hiperpirexie, cefalee, vărsături, asociat cu lombalgii și urini hematurice, fie (ca o posibilitate de excepție) sub o

formă dramatică, printr-un edem cerebral cu convulsii și amaurozâ sau edem acut pulmonar.

Perioada de stare a glomerulonefritei acute este polisindromică, evidente fiind următoarele sindroame: sindromul urinar, sindromul hidropigen, sindromul hipertensiv, sindromul biologic.

a) *Sindromul urinar.* Urinile sînt în marea majoritate a cazurilor diminuate cantitativ (oligurie), cu densitate în jur de 1 015 și cu eliminare mare de hematii, ceea ce-i conferă o culoare care a fost asemuită cu spălătura de carne. Mai rar sindromul urinar este atenuat, diureza fiind normală și hematuria evidențiabilă numai microscopic. Oliguria poate fi explicată pe de o parte prin tulburarea filtrației glomerulare iar pe de altă parte prin reducerea excreției renale de sodiu și apă, avînd drept consecință o retenție extrarenală de apă.

b) *Sindromul hidropigen.* Edemul, de intensitate variabilă, se poate instala rapid sau în mod gradat. De obicei, apare întîi la față (pleoapele și regiunea periorbitară), apoi cuprinde regiunea gambelor și, în ultimă instanță, părțile declive. Edemul este moale, pufos, palid, nedureros, lăsînd un godeu adînc. Mărimea și întinderea edemelor este în directă legătură cu cantitatea de sodiu din alimentație. După ingestie de clorură de sodiu în cantitate mare, edemele sînt masive, pot interesa seroasele, pe cînd după un aport scăzut de sare, edemele sînt reduse sau discrete.

c) *Sindromul hipertensiv* se întîlnește în marea majoritate a cazurilor sub forma unei moderate creșteri a tensiunii arteriale sistolice și diastolice, însoțită frecvent de tahicardie. Cînd hipertensiunea arterială atinge valori mai mari, apar simptome ca: cefalee, vertij, tulburări de vedere, vărsături.

d) *Sindromul biologic:* — *Urinar. Proteinuria,* este de obicei moderată, nu depășește 5 g ‰. Electroforeza indică un traseu de filtrație selectivă, iar imunoelectroforetic creșterea eliminării urinare de $alfa_2$-macroglobuline. *Hematuria,* în cazurile în care nu este evidentă macroscopic, poate fi determinată cantitativ prin metoda Addis-Hamburger; zeci sau chiar sute de mii hematii pe minut. *Sedimentul urinar* poate evidenția cilindri hematici, cilindri hialini (legați de mărimea proteinuriei și granuloși — indică o atingere tubulară). *Ureea urinară* este crescută. *Eliminarea urinară de sodiu* scade sub 25 mEq/l. *Funcțiile renale* indică o scădere a filtrării glomerulare la valori de 20—70 ml/min. cu scăderea fracției de filtrare. Valorile cele mai scăzute ale filtrării glomerulare se întîlnesc în săptămîna a 3—4 de boală. Funcțiile tubulare sînt normale sau ușor alterate.

— *Sanguin.. Azotul neproteic sanguin* (determinat prin concentrația ureei, a acidului uric și creatininei) este normal sau ușor crescut. *Ionograma sanguină* poate evidenția uneori o hiperkaliemie. *Proteinele plasmatice* sînt normale sau ușor scăzute.

— *Infectoalergic. VSH* este moderat crescută. *Testul ASLO* este crescut semnificativ în peste 80% din cazuri. Complementul seric β_1 C globulina diminuat.

Forme clinice. Se diferențiază forme clinice în funcție de simptome, de vîrstă și de etiologie.

1. *Forme clinice simptomatice.* (a) *Forma comună* este cea descrisă anterior. (b) *Forma frustă* este frecventă, nu are semne clinice, ci numai urinare, cu hematurie microscopică și proteinurie, iar ca potențial evolutiv este identică cu forma comună. Examenul bioptic arată leziuni proliferative focale. (c) *Forma monosimptomatică,* în care predomină unul din simptomele cardinale: urinar, hipertensiv sau edematos. (d) *Forma hematurică* se manifestă numai prin hematurie. (e) *Forma cu sindrom nefrotic,* în care de la debut se înregistrează o proteinurie mare, edeme masive, hipoproteinemie și hipercolesterolemie. (f) *Forma anurică benignă* sau *malignă.*

2. *Forme clinice în funcție de vîrstă.* (a) *G.N.A. la sugar* este foarte rară. Lipsesc frecvent edemele și hematuria macroscopică. Debutul poate fi sub formă convulsivă sau tulburări cardiace și respiratorii. În perioada de stare se întîlnește numai proteinuria microscopică. Prognosticul este bun. (b) *G.N.A. la copil* este mai frecventă între 5—12 ani, dominînd la băieți. Debutul este atipic, cu cefalee, vărsături, convulsii. În perioada de stare sînt prezente simptomele cardinale. (c) *G.N.A. la adolescent* îmbracă caracterele formei comune descrise.

3. *Formele etiologice* pot fi deduse din cele expuse la „etiologia G.N.A.".

Diagnostic pozitiv. Se face pe baza criteriilor: *anamnestice* (episodul infecțios, intervalul liber); *clinice* (hematurie, proteinurie, edem, hipertensiune); *biologice și histologice,* enunțate mai sus.

Fixarea diagnosticului de G.N.A. impune să se facă eforturi pentru stabilirea formei etiologice.

Complicații. Complicațiile întîlnite în G.N.A. se pot produce pe de o parte prin alterările directe induse de boală, iar pe de altă parte de scăderea rezistenței organismului față de infecții.

Din prima grupă fac parte: insuficiența renală acută (retenție azotată, scăderea filtrației glomerulare pînă la oligoanurie, insuficiența cardiacă, edemul pulmonar acut, edemul cerebral (cefalee, vărsături, amețeli, amauroză, convulsii) și hemoragiile cerebrale.

Din a doua grupă citățm: infecțiile urinare, infecțiile pulmonare, infecțiile cutanate, stările septicopioemice.

Evoluție și prognostic. Evoluția unei glomerulonefrite acute se poate face spre una din următoarele direcții: moarte rapidă în urma unei complicații, vindecare sau cronicizare.

● *Moartea în stadiul acut al bolii se întîlnește foarte rar,* datorită tratamentului medical instituit precoce, precum și regimului desodat. Incidența decesului în această fază a afecțiunii este sub 1%.

● *Vindecarea este modalitatea evolutivă cea mai frecventă,* întîlnindu-se într-o proporție de 90—95% la copil. În procesul de vindecare se cunosc două perioade:

— *Perioada de ameliorare rapidă,* care durează între 2 și 6 săptămîni și în care se produce o dispariție a edemelor în urma unei diureze

mari însoțite de creșterea eliminării urinare de Na, scădere în greutate, normalizarea T.A., scăderea ureei sanguine, tendința la normalizare a filtrării glomerulare.

— *Perioada de ameliorare lentă* a cărei durată se întinde de la luni pînă la 1 an. În acest interval dispare hematuria și proteinuria. Important este ca în acest stadiu să se cerceteze electroforegrama dacă este neselectivă (conține albumină, siderofilină multă, $beta_2$-A și $alfa_2$-M) sau selectivă, identică cu traseul proteinuriei fiziologice.

Vindecarea unei glomerulonefrite acute poate fi afirmată dacă îndeplinește următoarele criterii: *criteriul cronologiei* (vindecarea unei G.N.A. nu se poate face mai repede de 1 an; rareori vindecarea se obține după numai 2—5 ani); *criteriul clinic* (absența sindromului urinar și hipertensiv); *criteriul biologic* (absența proteinuriei cu o electroforegramă urinară, de aspectul unei proteinurii fiziologice, absența hematuriei microscopice și a cilindrilor granuloși, activitatea complementară a serului normală); *criteriul funcțional* (filtratul glomerular normal); *criteriul histologic* (aspectul histologic renal este normal).

Modificările exsudative dispar în cîteva săptămîni, cele proliferative mai lent iar hiperplazia mezangială și mai lent.

● *Cronicizarea glomerulonefritei* se întîlnește într-o proporție de 5—10% din cazuri. Ea poate îmbrăca două forme:

— *Cronicizarea lentă sau latentă* sau G.N.A. prelungită, se manifestă prin persistența hematuriei, a proteinuriei neselective și scăderea complementului seric, care succede unele perioade de ameliorare rapidă și relativă.

— *Evoluția clinică ulterioară* poate îmbrăca aspectul unui sindrom nefrotic sau a unui sindrom vascular.

Biopsia renală poate evidenția leziuni de tip reversibil sau ireversibil.

Evoluția lentă spre cronicizare este încărcată de perioade de acutizare cauzate de vaccinări sau infecții acute.

● *Cronicizarea progresivă sau subacută* constă într-o continuitate a simptomatologiei din faza acută a glomerulonefritei, fără să se producă o fază de remisiune.

Se manifestă *clinic* prin scăderea filtratului glomerular, apariția semnelor unui sindrom nefrotic, instalarea progresivă a tabloului insuficienței renale decompensate și terminînd prin exitus.

Histologic se evidențiază o glomerulită extracapilară.

Persistența unei proteinurii moderate (sub 1,5 g/24 h) la distanță de ani după glomerulonefrita acută ridică problema semnificației proteinuriei ca fiind reziduală sau indicatorul unei leziuni active. Pentru a putea afirma că este o proteinurie reziduală, aceasta nu trebuie să depășească 1,5 g/24 h, să fie selectivă, să nu se însoțească de hematurie (sub 1 000/min) în contextul unui filtrat glomerular, complement seric și examen histologic normal.

● *Prognosticul imediat* al glomerulonefritei acute este foarte bun; excepțional se produce decesul în această fază prin anurie sau accident hipertensiv.

● *Prognosticul la distanță* este bun, înregistrîndu-se o *vindecare în 90—95%* din cazuri și numai 5—10% din ele au prognosticul rezervat indus de evoluția rapidă spre insuficiență renală decompensată.

Tratament. Tratamentul glomerulonefritei acute poststreptococice constă din:

1. *Tratament igienodietetic*, constînd din repaus la pat în perioada acută a bolii, pînă la normalizarea sedimentului urinar, scăderea VSH, dispariția edemelor și normalizarea T.A. În medie, durata repausului la pat este de 3—4 săptămîni, interval după care se va evita efortul fizic pe o perioadă de 3—6 luni.

Alimentația va fi condusă în funcție de intensitatea simptomatologiei clinico-biologice vizînd eliminarea clorurii de sodiu, reducerea ingestiei de lichide (diureza+pierderile prin perspirație insensibilă). Prezența unei retenții azotate impune instituirea unui regim hidrozaharat (10 g glucide/kg/zi) timp de 2—3 zile, urmat de un regim cu fructe crude (exceptînd piersicile și caisele care au un conținut mare de K). În săptămîna următoare se vor introduce cartofii, orezul, legumele, urmate fiind după altă săptămînă de brînză de vacă, pîine, lapte cu griș, macaroane, salate; în cea de-a treia săptămînă se va introduce carnea (se interzic viscerele din cauza conținutului mare în nucleoprotide).

2. *Tratamentul medicamentos* constă din: (a) *Eradicarea infecției streptococice* (care joacă rolul unui factor de întreținere și agravare) cu penicilină cristalină în doză de 1 200 000—1 600 000 UI/zi timp de 7—10 zile, după care se va continua cu Moldamin în doză de 600 000 UI la 7 zile interval sau cu Penicilina V în administrare zilnică.

(b) *Tratament patogenic* cu:

— *Heparină*, în doză de 6—10 mg/kg/zi, respectiv 600—1 000 U., preferabil în perfuzie endovenoasă timp de 4—6—8 săptămîni, dacă sîntem în fața unei glomerulonefrite acute rapid progresive. Heparina împiedică coagularea intravasculară cu caracter acut. La aceasta se poate adăuga, dacă o reclamă cazul, și un imunodepresor. Uneori, după sistarea heparinei se continuă tratamentul anticoagulant cu preparate dicumarinice, alteori se continuă cu medicație antitrombinică și antiexsudativă. Administrarea heparinei se va face sub control de laborator.

— *Medicație antitrombinică și antiexsudativă*, care împiedică procesele de coagulare cu caracter cronic, din cursul glomerulonefritelor acute — forme obișnuite. Cu acest efect se utilizează indometacina în doză de 2,5—3 mg/kg/zi timp de 3—4 săptămîni, aspirina în doză de 0,10 g/an și zi și mai nou Persantinul.

(c) *Tratament simptomatic* cu:

— Medicație capilarotropă constînd din: Rutosid, vitamina A, vitamina C, vitamina E, calciu lactic;

— edemele mari vor fi combătute cu furosemid sau acid etacrinic, care au avantajul de a nu fi nefrotoxice;

— hipertensiunea arterială care însoțește prima fază a bolii, poate fi adusă la valori normale prin utilizarea reserpinei în doză de 0,07 mg/kg/zi sau cu hidralazină 1 mg/kg/zi. Formele severe de hiper-

tensiune arterială răspund mai bine la asocierea reserpină — hidralazină decît la fiecare în parte;

— edemul cerebral răspunde în general la asociaţia: manitol 2,5 g/kg/zi în perfuzie endovenoasă, glucoză hipertonă, furosemid;

— insuficienţa cardiacă acută se ameliorează sub tonicardiace. Se indică de preferinţă Lanatosidul C în doză de 0,02—0,04 mg/kg/zi, la nevoie recurgîndu-se şi la sîngerare;

— insuficienţa renală acută survenită în cursul glomerulonefritei acute, beneficiază de aceleaşi mijloace terapeutice ca alte forme etiologice de insuficienţă renală acută.

2. GLOMERULONEFRITA ACUTĂ DE ORIGINE INFECŢIOASĂ, NESTREPTOCOCICĂ

(Microbiană, rickettsiană, virală, parazitară)

Înglobează G.N.A. a căror expresie clinicobiologică îmbracă aspectul unei G.N.A. poststreptococice, dar nu întrunesc condiţiile epidemiologice, bacteriologice şi serologice care să certifice existenţa unei infecţii streptococice recente.

Întîlnite relativ rar, dar nu excepţional, aceste G.N.A. pot fi induse de diverse infecţii cu: microbi, spirochete, rickettsii, micoze sau infestaţii parazitare (cum ar fi malaria sau trichinoza). Precizarea prin mijloace clinice şi de laborator a bolii de bază cu evidenţierea agentului etiologic şi excluderea infecţiei streptococice constituie criterii esenţiale pentru diferenţierea acestor G.N.A.

Tabloul unei astfel G.N.A. poate fi antrenat de:

1. **Infecţii microbiene:** a) *Pneumococ* (mai ales cu localizare pulmonară), în care după o fază de latenţă de circa 20 zile din momentul contractării infecţiei apare tabloul clinicobiologic de G.N.A. Se pare că asemănarea antigenică dintre membrana bazală alveolară şi cea glomerulară stă la baza mecanismului imun al acestor G.N.A.;

b) *Febra tifoidă, paratifoidă şi dizenteria* se însoţesc uneori de hematurie macro- sau microscopică, precum şi de proteinurie, îmbrăcînd în astfel de cazuri mai frecvent tabloul unei G.N.A. focale şi, mult mai rar, pe cel al unei G.N.A. difuze.

c) *Bruceloza* (în faza acută febrilă) se poate însoţi de o G.N.A. oligosimptomatică.

d) *Difteria* (mai ales în forma sa gravă) realizează o suferinţă renală concretizată prin tabloul unei G.N.A. sau a unui S.N.

e) *Septicemiile*, provocate de orice microb, se pot însoţi de G.N.A. cu expresivitate variabilă de la o simptomatologie exclusiv de laborator pînă la tabloul clinicobiologic complet şi grav cu oligurie şi azotemie.

2. **Infecţii cu spirochete.** *Luesul*, atît în forma congenitală precoce cît şi în forme secundară, se poate însoţi de edeme generalizate şi proteinurie masivă, rezistente la orice tratament în afară de cel antiluetic.

Este locul să arătăm că în cursul tratamentului antiluetic, greșit condus, declanșarea unei reacții Herxheymer poate să apară sau să agraveze simptomatologia unei G.N.A.

3. **Infecțiile rickettsiene**, care se însoțesc mai frecvent de G.N.A. sînt *tifosul murin, febra butonoasă* și *febra Q.*

4. **Micozele** produc mai rar leziuni de G.N.A. și atunci cu caracter focal, a căror expresie clinică este hematuria și proteinuria.

5. **Infestațiile parazitare** — dintre care trichinoza și malaria — se însoțesc de un număr apreciabil de cazuri de atingere glomerulară, îmbrăcînd tabloul unei G.N.A. sau subacută. Se pare că în astfel de cazuri afectarea glomerulară se produce printr-un mecanism alergic.

6. **Infecțiile virale,** cum ar fi cele din *parotidita epidemică, rujeola, rubeola, variola, mononucleoza infecțioasă, gripa* etc., se pot asocia cu semne de G.N.A. difuză sau în focar. Mai mult, în cursul unor astfel de boli virotice s-au observat adevărate epidemii de G.N.A. despre care nu se știe precis dacă sînt produse de viruși sau de infecția microbiană supraadăugată.

Cu toate că această alternativă nu a fost încă tranșată, există o serie de date, de ordin clinic, imunologic și experimental care sugerează că o serie de viruși pot juca rol de agenți etiologici în geneza unor G.N.A. În astfel de cazuri se crede că unele particule virale dotate cu proprietăți nefrotoxice sînt reținute și fixate la nivelul rinichiului, determinînd prin efectul direct leziuni glomerulare.

Atribuirea unei etiologii virale unor G.N.A. se izbește în etapa actuală, de o serie de greutăți care limitează foarte mult identificarea acestor unități nosologice.

3. GLOMERULONEFRITE ACUTE ALERGICE

Încadrează un grup de G.N.A., a căror caracteristică esențială este coexistența următoarelor grupe de semne: clinico-biologice, clasice de G.N.A. și manifestări alergice extrarenale determinate de contactul dintre organism și agentul alergizant.

Agenții alergizanți pot să fie foarte diferiți, ca:

a) *alimentari:* carne, brînză, lapte, crustacei, moluște;

b) *substanțe medicamentoase:* vaccinuri, seruri, sulfamide, penicilină, novocaină;

c) *substanțe chimice industriale;*

d) *substanțe chimice animale* (înțepături de insecte).

Tabloul clinico-biologic precum și anatomopatologic al acestui grup de G.N.A. nu prezintă elemente diferențiale față de cel al G.N.A. poststreptococice.

Sub aspect evolutiv, G.N.A. alergice pot să evolueze spre vindecare sau cronicizare.

În aceste forme, tratamentul constă din: măsuri terapeutice uzuale oricărei forme de G.N.A.; întreruperea contactului cu agentul sensibilizant; corticoterapie.

4. FORME PARTICULARE DE GLOMERULONEFRITE ACUTE

a) GLOMERULONEFRITA ACUTĂ ÎN FOCAR

Glomerulonefrita acută în focar reprezintă o formă particulară de glomerulonefrită acută caracterizată: *anatomopatologic* prin limitarea leziunilor la un număr mic de glomeruli, eventual interesarea unui număr mic de capilare din cadrul glomerulului; *clinic* printr-o simptomatologie mai redusă: hematurie, proteinurie, edeme cu absența hipertensiunii arteriale și retenției azotate.

Etiologie. Glomerulonefritele acute în focar cunosc o multitudine de cauze determinante ca:

a) *streptococul;*

b) *cauze infecțioase nestreptococice: bacteriene* (care apar în cursul unor boli ca pneumonia, febra tifoidă, difteria, bruceloza, stafilococii cutanate, apendicită, colecistită, sinuzită etc.); *virotice* (rujeolă, varicelă, mononucleoză infecțioasă, gripă etc.); *rickettsiozice, spirochetozice; fungice; parazitare;*

c) *cu streptococ viridans în cursul endocarditei bacteriene subacute;*

d) *septicopioemii grave;*

e) *toxicoalergice;*

f) *boli de colagen.*

Patogenie. Se consideră că la baza glomerulonefritelor acute în focar stă un mecanism de tip imun, similar cu cel din glomerulonefritele acute

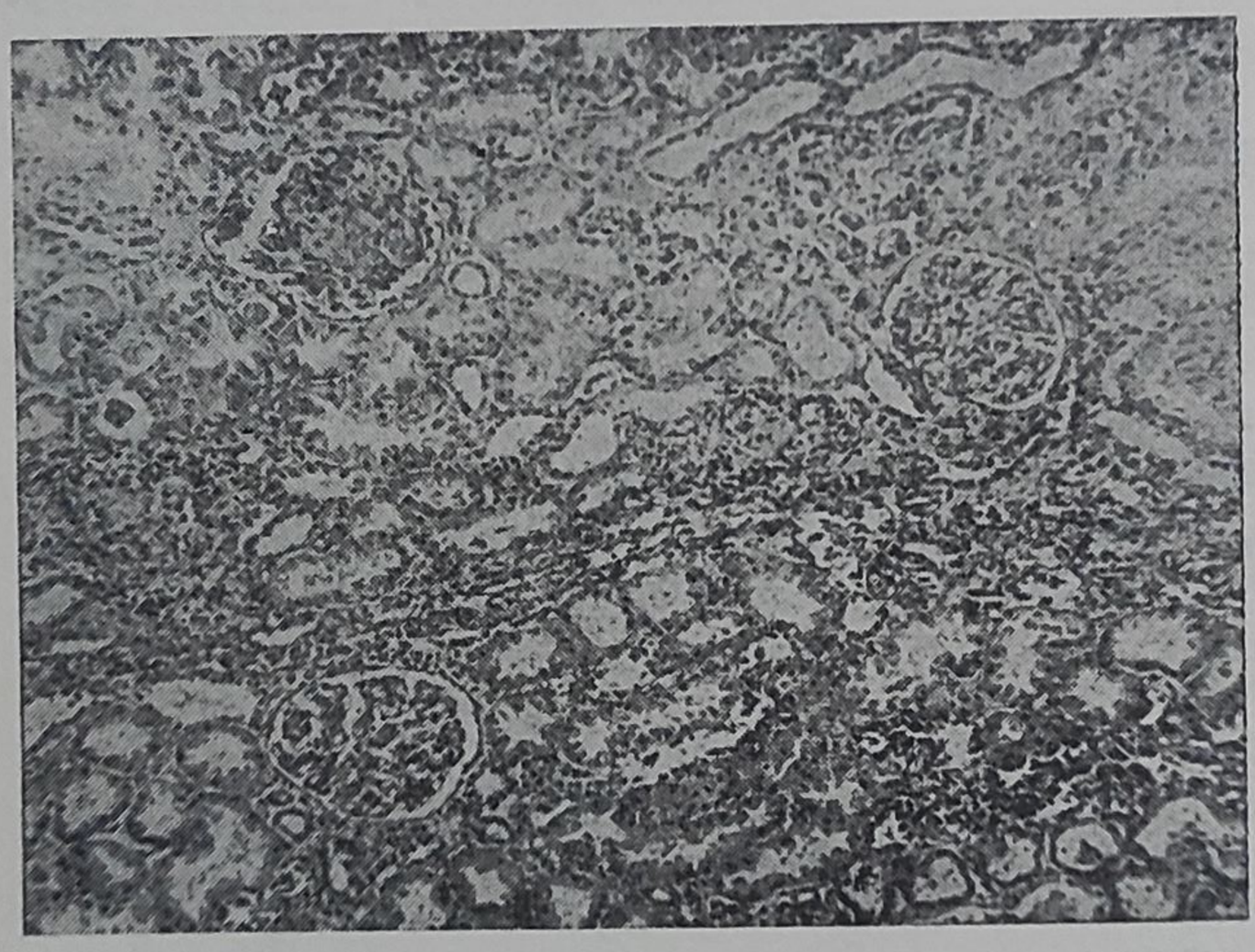


Fig. 63 — G.N.A. focală cu 2 glomeruli cvasinormali și unul cu un focar central de necroză (după Kissane).

de tip difuz, dar la care răspunsul anticorpilor este mai atenuat.

Anatomie patologică. Morfopatologic, glomerulonefritele acute în focar se caracterizează prin cantonarea leziunilor la un număr mic de glomeruli (fig. 63) sau chiar doar la 1—2 lobuli capilari (G.N.A. lobulară)

dintr-un ghem glomerular. Leziunea constă de fapt într-o proliferare focală a endoteliilor capilare (fig. 64).

În unele cazuri apar ocluzii ale capilarelor glomerulare prin trombi de fibrină formaţi *in situ* sau eventual microemboli. Nu s-au evidenţiat bacterii în leziunile renale. Se mai pot observa necroze de anse sau necroze lobulare. Glomerulonefrita în focar apare ca manifestarea renală cea mai caracteristică în bolile de „hipersensibilitate“ sistemică, cum ar fi lupusul eritematos diseminat (LED), periarterita nodoasă, granulomatoza Wegener, sindromul Goodpasture, sindromul Schönlein-Henoch. În aceste cazuri, glomerulul renal participă în cadrul leziunilor capilare generalizate, care se realizează printr-un mecanism încă insuficient cunoscut, probabil de natură autoimună.

Evoluţia şi prognosticul glomerulonefritei acute în focar este în funcţie de contextul afecţiunii în care apare.

Simptomatologie clinică cuprinde simptomele bolii de bază, care are faţă de glomerulonefrita acută în focar determinism etiologic (pneumonie, febră tifoidă, colecistită, endocardită subacută, boală de colagen).

Simptomatologia proprie glomerulonefritei acute în focar implică: hematurie adesea microscopică, mai rar macroscopică; proteinurie redusă; cilindrurie redusă; edeme accentuate în formele toxico-alergice, reduse sau absente în alte forme; absenţa hipertensiunii şi retenţiei azotate; funcţie renală normală sau uşor scăzută.

Diagnosticul se stabileşte bazat pe prezenţa hematuriei, asociat sau nu cu proteinurie, cilindrurie şi edeme în prezenţa unei funcţii renale cvasinormale şi în absenţa hipertensiunii arteriale şi a retenţiei azotate.

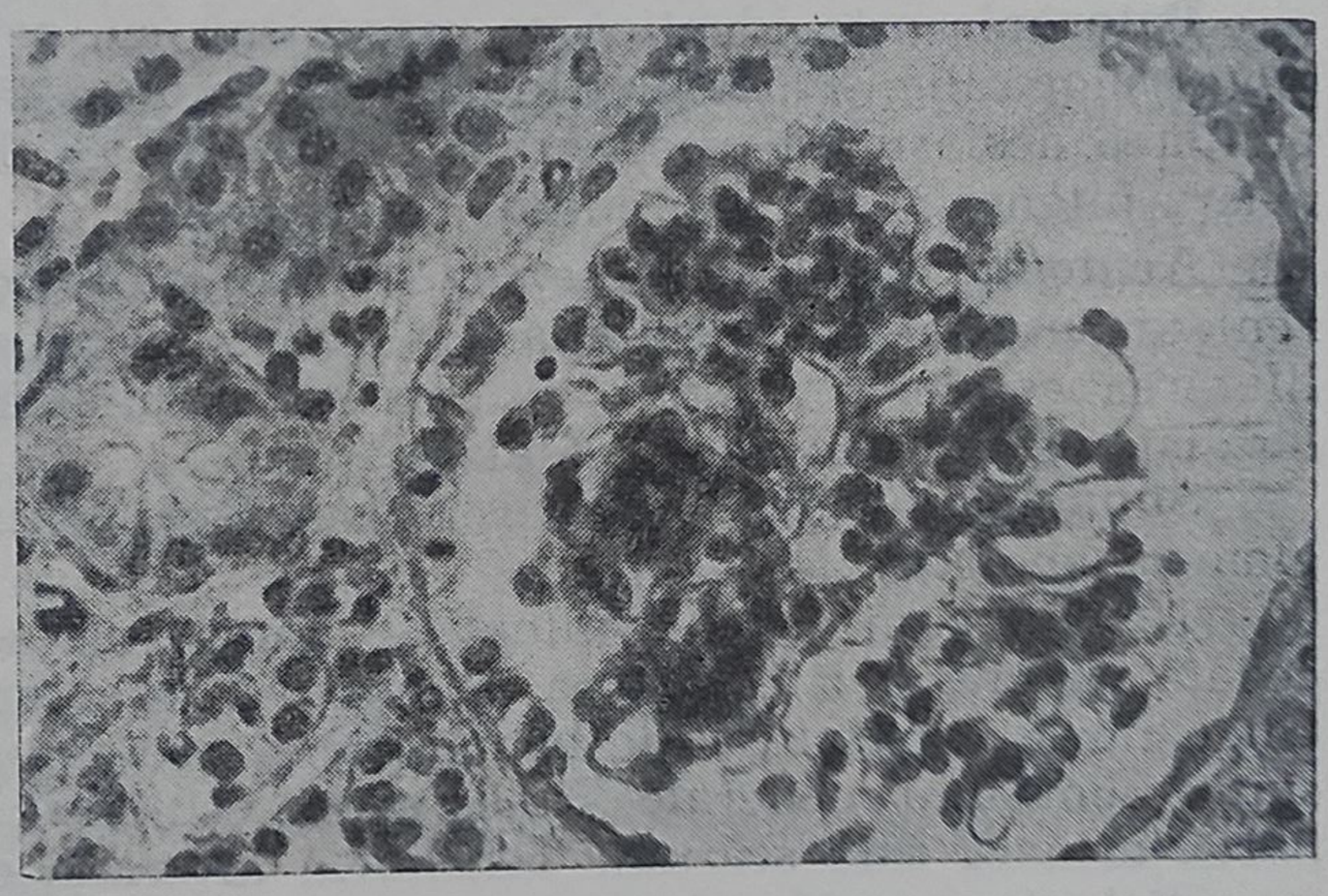


Fig. 64 — G.N.A. în focar cu proliferarea focală a endoteliilor capilare. — Col. H.E.×280.

La semnele de mai sus se adaugă semnele bolii generale cu determinism etiologic.

Diagnosticul diferenţial este deseori dificil, constînd practic în diferenţierea hematuriei de cele din: glomerulonefrita cronică în puseu acut,

de hematuriile din cursul unor boli febrile, de hematuriile urologice (malformaţii renale sau a căilor urinare, ptoză renală, litiază, traumatisme renale, tuberculoză, tumori renale etc.).

Evoluţie. Este în general benignă, cu vindecare în decurs de cîteva săptămîni. Un număr de cazuri, mai mare decît se credea în trecut, evoluează spre insuficienţă renală cronică. O formă particulară de evoluţie o formează glomerulonefrita acută în focar cu recidive şi reacutizări frecvente, legate de infecţiile repetate, cu localizare diversă.

Tratamentul igienodietetic constă din repaus la pat, întocmai ca într-o glomerulonefrită acută difuză. Regimul dietetic va fi însă mai puţin restrictiv, avînd în vedere absenţa retenţiei azotate, a edemelor şi hipertensiunii arteriale.

Tratamentul medicamentos constă din terapia specifică a afecţiunii cu determinism etiologic.

b) GLOMERULONEFRITA ACUTĂ MALIGNĂ

Constituie o formă particulară de glomerulonefrită acută, caracterizată:

— clinic, printr-o evoluţie rapid fatală spre deces;

— histologic, printr-o proliferare predominant epitelială.

Aceste caractere au făcut-o să primească valoarea unei entităţi nosologice, fiind cunoscută în literatura nefrologică sub diverşi termeni: glomerulonefrita malignă, glomerulonefrita rapid progresivă sau glomerulonefrita proliferativă subacută.

Etiologie. Glomerulonefrita acută malignă are la bază aceleaşi cauze ca şi glomerulonefrita acută.

Patogenia este identică ca mecanism cu cel enunţat pentru toate glomerulopatiile. Particularitatea este imprimată de intensitatea şi rapiditatea desfăşurării procesului imunologic, ce duce la distrucţie glomerulară intensă şi cel mai adesea ireversibilă.

Anatomie patologică. Leziunea histopatologică de bază este reprezentată de semilunele epiteliale (fig. 65). La aceasta se asociază fie proliferarea celulelor capilare şi necroză fibrinoidă, fie scleroză glomerulară cu absenţa necrozelor capilare.

Simptomatologia clinică este sugestivă pentru o formă malignă de glomerulonefrită.

Tabloul clinic este dominat de anurie, ce se instalează brusc, precedată cu cîteva zile înainte de oligurie (mai greu de sesizat la copil). Oligoanuria se însoţeşte de hematurie şi proteinurie importantă. Edemele sînt absente sau moderate. Ureea serică este mult crescută, pe cînd eliminarea urinară este scăzută. Tensiunea arterială este totdeauna normală.

Biologic se evidenţiază: anemie importantă, hiperleucocitoză cu creşterea segmentelor neutrofile şi hipergammaglobulinemie.

Diagnostic pozitiv. Stabilirea diagnosticului de glomerulonefrită acută malignă întîmpină, adeseori greutăţi destul de mari. Simptomatologia clinicobiologică enunţată mai sus este sugestivă, dar precizarea o

aduce numai examenul histopatologic, cu evidenţierea leziunilor specifice.

Diagnosticul diferenţial se face cu o serie de entităţi ca:

— *glomerulonefrita acută poststreptococică* cu anurie iniţială tranzitorie, în care anuria are un caracter pasager, iar recuperarea morfologică şi funcţională se face relativ rapid. Examenul histopatologic diferenţiază net cele două tipuri de glomerulopatii. Deci criteriile esenţiale de diferenţiere sînt cele evolutive şi cele histopatologice;

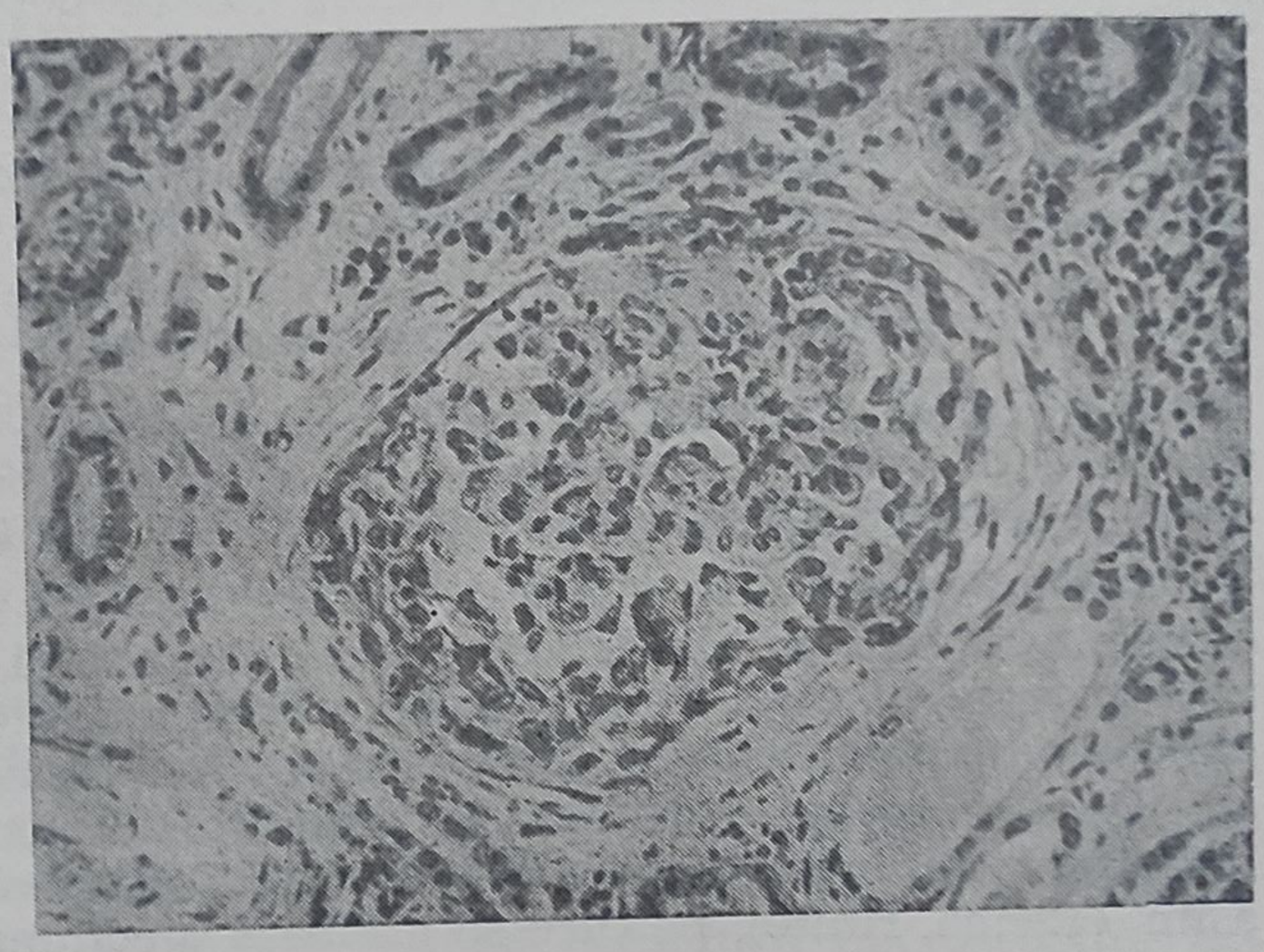


Fig. 65 — G.N.A. rapid progresivă (subacută) cu proliferare epitelială (după Kissane).

— *sindromul Goodpasture* poate fi diferenţiat pe baza asocierii simptomatologiei pulmonare (hemoptizii, infiltrate, siderocite în spută) la cea renală. Examenul histopatologic evidenţiază leziuni de tip proliferativ şi necrotic;

— *glomerulonefrita acută gravă din L.E.D.* este deseori foarte greu de diferenţiat. Se va avea în vedere coroborarea elementelor clinico-biologice cu cele histopatologice (capilare în ansă de sîrmă, tromboză capilară şi necroză fibrinoidă);

— *periarterita nodoasă*, în care clinic pot fi sugestive asocierea oligoanuriei şi hematuriei, cu dureri musculare şi articulare, febră, H.T.A., eozinofilie şi modificări de fund de ochi. Histopatologic sînt patognomonice leziunile necrotice arteriolare, asociate cu periarterită şi infiltraţie granulomatoasă prezente în toate organele (rinichi, muşchi etc.);

— *insuficienţa renală acută* de cauză neglomerulară poate fi eliminată relativ uşor, pe baza anamnezei, simptomatologiei clinicobiologice şi examenului histopatologic.

Evoluţia glomerulonefritei acute maligne se face, în marea majoritate a cazurilor, spre *exitus*, cu accentuarea şi agravarea semnelor de insuficienţă renală acută. Rareori, sub influenţa tratamentului, se poate obţine o ameliorare, cu trecerea la o formă de glomerulopatie cu caracter cronic.

Tratamentul glomerulonefritei acute maligne este încă nesatisfăcător prin prisma rezultatelor obţinute.

Alături de măsurile comune tuturor formelor de insuficienţă renală acută, se recurge la asociaţia dintre heparină, corticoterapie şi imunodepresoare. În cîteva cazuri s-a încercat şi globulina antilimfocitară asupra eficienţei sau ineficienţei căreia nu se pot face încă aprecieri cu valoare certă.

5. GLOMERULONEFRITELE ACUTE SECUNDARE UNOR BOLI GENERALE

a) GLOMERULONEFRITA ACUTA DIN PURPURA SCHÖNLEIN-HENOCH

Coafectarea rinichiului în cazul unei purpure se cunoaşte din 1852, de la descrierea lui Johnson. De atunci şi pînă azi, numeroase lucrări şi studii au completat cunoştinţele noastre cu privire la G.N.A. din purpura Schönlein-Henoch.

Etiopatogenie. Din punct de vedere etiologic se consideră că factorul determinant este un alergen de natură alimentară, chimică (medicamente, substanţe de uz casnic) sau alergen microbian, ultima eventualitate atestată de argumente clinice, imunologice şi experimentale.

Dacă alergenul este factorul determinant în multe cazuri, ca factor favorizant de importanţă mare este terenul alergic (dermatite atopice, astm, eczemă, rinite), pe care se grefează afecţiunea.

Anatomie patologică. Leziunile histopatologice interesează glomerulii care sînt prinşi de obicei în focar, cu alternanţa unor glomeruli normali cu alţii lezaţi. Mai rar, leziunile au o distribuţie segmentară sau una difuză. Histologic se realizează o glomerulită proliferativă endo- sau extracapilară, cu focare de necroză fibrinoidă obstruantă în lumenul unor capilare. Imunofluorescenţa evidenţiază depunerea de imunoglobuline (IgG, IgA, beta$_1$-globulină şi fibrinogen), cu o distribuţie segmentară sau focală, parietală şi mezangială.

Simptomatologie clinică. Tabloul clinic complet al purpurei Schönlein-Henoch se caracterizează prin:

— *elemente purpurice diseminate pe membrele inferioare, superioare şi abdomen,* apărute în valuri;

— *prinderea articulară cu tumefierea şi jena funcţională* a acestora, cu interesarea mai frecventă a articulaţiei genunchilor şi gleznelor;

— *durerile abdominale,* uneori cu caracter acut, eventual însoţite de scaune melenice, ca expresie a vasculopatiei intestinale;

— *capilaropatia glomerulară* întîlnită în circa 1/3 din cazurile de purpură Schönlein-Henoch şi a cărei expresie clinică este hematuria macroscopică, mai frecvent tradusă însă prin proteinurie şi hematurie microscopică.

În general, *diureza* este normală, dar cu scăderea moderată sau mai accentuată a puterii de concentrare şi a *clearance*-ului cu creatinină. Rar se înregistrează creşterea valorilor T.A., frecvent însă există alterări ale fundului de ochi. *Ureea sanguină* este normală sau moderat crescută.

Semnele renale pot să apară în faza de activitate a purpurei sau după stingerea elementelor purpurice. Cunoașterea acestui fapt are implicații practice deosebit de importante, constînd din necesitatea urmăririi prin examene repetate de urină a foștilor bolnavi de purpură Schönlein-Henoch.

Tabloul biologic este completat cu: leucocitoză cu neutrofilie și eozinofilie, V.S.H. mărit, ASLO normal sau crescut.

Diagnostic. Precizarea diagnosticului de G.N.A. din purpura Schönlein-Henoch nu întîmpină mari greutăți. Examenul de urină patologic (proteinurie, hematurie), asociat cu scăderea puterii de concentrație și scăderea *clearance*-ului cu creatinină atestă atingerea glomerulară. Examenul histopatologic precizează tipul lezional.

Evoluție. G.N.A. din purpura Schönlein-Henoch cunoaște două modalități evolutive:

— hematuria regresivă, cu vindecare obținută prin sistarea ei în intervale diferite: 20% într-o lună, 50% în 3 luni, 80% într-un an și 85% în 2 ani;

— evoluție defavorabilă, concretizată prin:

- evoluție rapidă spre deces în primii 2 ani (eventualitate rară);
- instalarea unei G.N. cronice, cu insuficiență renală globală și prognostic rezervat;
- menținerea *„à la longue“* a unei hematurii microscopice, însoțită de scăderea puterii de concentrare a *clearance*-ului cu creatinină, constituind nefrita cronică latentă.

Tratamentul vizează: *măsuri de regim igienodietetic* comune tuturor formelor de glomerulonefrită acută; *eliminarea alergenului; eradicarea infecțiilor acute sau latente prin utilizarea antibioticelor cu cel mai mic potențial alergizant; ameliorarea leziunilor histopatologice prin utilizarea: heparinei* în doză de 6—10 mg/kg și zi în formele histologice în care depozitele extracapilare interesează mai mult de 50% din glomeruli și care antrenează o insuficiență renală acută. În aceste forme de la caz la caz se pot asocia și corticoizi sau/și imunodepresoare; *indometacina* sau *imunodepresoarele* (antimetaboliți, alkilante) în formele subacute sau cronice, mai ales dacă se însoțesc și de sindrom nefrotic.

b) SINDROMUL HEMOLITIC-UREMIC

Sindromul hemolitic-uremic se caracterizează prin apariția simultană a unei: anemii intravasculare acute, extracorpusculare, cu existența a numeroase deformări eritrocitare;

— nefropatie glomerulară acută hematurică, însoțită de oligoanurie;

— purpură petesială trombocitopenică și inconstant de hipertensiune arterială și tulburări neurologice.

Etiologia afecțiunii nu a fost precizată. Nu au putut fi evidențiați ca factori determinanți germeni microbieni, virusi, substanțe toxice sau medicamentoase și nici vaccinurile, motiv pentru care circumstanțele etio-

logice rămîn obscure. Cu toate acestea au fost semnalate mici focare epidemice, iar în alte situații apariția simptomatologiei a fost precedată de un episod infecțios cu caracter acut.

Patogenie. Mecanismul patogenic nu a fost încă precizat în suficientă măsură. Există unele argumente pentru a accepta un mecanism imunologic, capabil să antreneze leziuni asemănătoare fenomenului Schwartzman.

Anatomopatologie. Histopatologic, glomerulii sînt congestionați cu celulele epiteliale puternic proliferate, cu depozite fibrinoide și hialinizări capilare. Arteriolele prezintă, de asemenea, proliferarea celulelor endoteliale, cu realizarea unor depozite subendoteliale. Lumenul unora din acestea este ocupat de trombi fibrinoizi.

Simptomatologie clinică. Debutul afecțiunii îmbracă adesea un tablou infecțios cu: febră, paloare, semne de infecție acută de căi respiratorii sau de gastroenterită.

Perioada de stare se instalează după 3—6 zile de ușoară ameliorare a simptomatologiei de debut. În această perioadă, tabloul clinic se caracterizează prin patru grupe de sindroame:

1. *Sindromul hematologic*, în cadrul căruia se distinge:

— *anemie hemolitică* instalată în mod brutal, cu evoluție în pusee. Expresia clinică a anemiei este paloarea marcată, iar cea hematologică, scăderea numărului de eritrocite sub 2 milioane. Pe frotiu eritrocitele apar mult modificate, sub formă de bastonașe crenelate sau triunghiulare. Hemoliza se însoțește de reticulocitoză, eritroblastoză și creșterea bilirubinei indirecte. Anemia este extracorpusculară, nu au putut fi evidențiați anticorpi antieritrocitari, iar rezistența globulară este normală;

— *leucocitoză importantă*, cu predominanța elementelor tinere în sîngele periferic;

— *trombocitopenie*, cu existența unui număr normal de megacariociți în măduva osoasă.

2. *Sindromul nefrologic.* Afectarea rinichiului se produce concomitent cu apariția anemiei și se traduce prin:

— oligurie, mai rar anurie;
— hematurie abundentă, mai rar numai cu expresie microscopică;
— proteinurie importantă, atingînd valori de 3—12 g/24 h.;
— azotemie de 2—4 g ‰;
— perturbare a echilibrului electrolitic, cu pierdere urinară de K, mai rar de Na, cu hipopotasemie sau hiponatremie;
— tulburarea echilibrului lipidoprotidic plasmatic, similar cu cel din sindromul nefrotic.

3. *Sindromul hemoragipar*, manifestat prin: purpură, echimoze cutanate, melenă, hematurie la locul injecțiilor. Hemoragiile sînt expresia trombopeniei periferice, care în contextul numărului normal de megacariociți pledează pentru o distrugere mărită sau un consum crescut de trombociți în sîngele periferic.

Inconstant, tabloul clinic din sindromul hemolitic-uremic poate fi completat și de una sau mai multe din următoarele simptome: H.T.A., văr-

sături, dureri abdominale violente, hepatosplenomegalie, icter, erupții cutanate.

4. *Sindromul neurologic.* Frecvent și precoce, apare în primele trei zile de la instalarea simptomatologiei și are, în marea majoritate a cazurilor, un caracter tranzitoriu. Se manifestă cel mai frecvent sub formă de crize convulsive. Rar pot să apară hemiplegii, hipertonii, somnolență, torpoare.

Diagnosticul pozitiv se pune pe prezența sindroamelor enunțate mai sus. Puncția bioptică renală relevînd atingerea concomitentă arteriolară și glomerulară; absența proliferării endocapilare, tendința la tromboză și organizare fibroasă aduce elemente de precizare.

Diagnosticul diferențial se face cu o serie de afecțiuni care histologic prezintă leziuni asemănătoare ca: glomerulonefrita focală din endocardita Osler, trombozele acute bacteriene din cursul septicemiilor, nefroangioscleroza malignă și glomerulonefrita lupică.

Evoluția sindromului hemolitic-uremic se face în două direcții:

— *evoluție defavorabilă* cu deces, care se poate produce în mai multe modalități: anurie gravă ireversibilă, insuficiență renală acută, hemoliză cu deglobulinizare masivă ce nu răspunde la exsanguinotransfuzie sau hemoliză cu pusee succesive de deglobulinizare;

— *evoluție favorabilă*, în cadrul căreia se disting: evoluție spre vindecare, cu dispariția simptomatologiei clinicobiologice și cu *restitutio ad integrum* a funcțiilor renale; evoluție favorabilă, în sensul ieșirii din insuficiența renală acută, dar cu persistența unor leziuni histopatologice renale și evoluție spre insuficiență renală cronică.

Tratamentul sindromului hemolitic-uremic în faza acută se face cu:

a) *dializă peritoneală*, a cărei instalare rapidă este dictată de: anurie de 24 ore, hiperkaliemie, hipertensiune arterială, tulburări de hidratare sau electrolitice;

b) *transfuzii de sînge proaspăt* în cantitate de 5—10 ml, cînd nivelul hemoglobinei este sub 7 g/ml;

c) *medicație antitrombozantă și fibrinolitică* în care intră:

— *heparina* în doză de 100 U/kg/zi pe o perioadă îndelungată (zile-luni) și/sau

— *streptokinaza*, care are proprietatea de a dizolva trombii. Se administrează pentru un interval scurt de timp în perfuzie, doza fiind stabilită în funcție de testul de toleranță la streptokinază. Streptokinaza poate fi intercalată în cursul heparinoterapiei, cu condiția suprimării sau reducerii dozei de heparină, cu revenirea apoi la doza normală.

c) SINDROMUL GOODPASTURE

Sindromul Goodpasture sau sindromul pneumorenal se caracterizează prin coexistența semnelor de:

— glomerulopatie acută cu: hematurie, proteinurie și insuficiență renală acută;

— pneumopatie acută cu: hemoptizii, dispnee, raluri și infiltrate pulmonare;

— anemie normocromă și normocitară.

Etiologia afecţiunii rămîne încă necunoscută.

Patogenie. Se pare că la baza sindromului Goodpasture află o reacţie imunologică, cu cîteva caractere particulare. Antigenii (infecţioşi, toxici etc.), ajunşi în contact cu membrana alveolară, produc lezarea acesteia, cu formarea unor antigeni complecşi, faţă de care se vor produce în organism anticorpi specifici. Prin comunitatea de structură chimică dintre membrana alveolară şi cea glomerulară, anticorpii sînt dirijaţi împotriva celor două tipuri de membrane, provocînd lezarea lor. În plus, la membrana bazală glomerulară acţionează şi complexele antigen-anticorp circulante, stocate la nivelul membranei filtrante.

Anatomie patologică. Alterările histopatologice interesează atît rinichiul cît şi pulmonul.

La nivelul rinichiului este caracteristică prinderea progresivă a glomerulilor şi deci existenţa unor stadii lezionale diferite glomerulare. Leziunea de bază este necroza fibrinoidă a capilarelor glomerulare asociată cu proliferarea epitelială. Evolutiv, glomerulul trece printr-un proces de hialinizare şi fibrozare.

În pulmon se întîlnesc focare lezionale, al căror centru este ocupat de o alveolită hemoragică înconjurată de un proces de alveolită macrofagică, în exteriorul căreia există ţesut pulmonar normal.

Simptomatologie clinică. Afecţiunea debutează cu semne respiratorii: hemoptizie, tuse, dispnee şi semne de afectare renală: hematurie, edeme.

În perioada de stare sînt prezentate:

— *Sindromul respirator* cu: hemoptizii repetate, tuse, dispnee, dureri toracice, examenul obiectiv evidenţiază raluri bronşice sau subcrepitante, iar cel radiologic relevă fie un aspect de miliarie, fie opacităţi cu localizare şi intensitate diferită. Corespunzător acestor modificări clinice şi radiologice s-au evidenţiat tulburări de ventilaţie, difuziune şi hematoză. Caracteristică este prezenţa siderocitelor în spută şi sucul gastric.

— *Sindromul renal* cu: edeme, proteinurie, hematurie predominant microscopică, cilindrurie. Insuficienţa renală se instalează şi se agravează în timp.

— *Sindromul hepatologic* se caracterizează prin anemie de tip normocrom şi normocitar, la care se asociază leucocitoza cu neutrofilie şi eozinofilie.

În afara acestor sindroame perfect conturate, în tabloul clinic din sindromul Goodpasture se mai pot întîlni: manifestări cutanate petesiale, placarde eritematoase sau noduli intradermici, la care se asociază frecvent artralgii şi tumefacţii articulare. Au mai fost întîlnite semne digestive cu tulburări dispeptice, hepatosplenomegalie precum şi cardiomegalie.

Diagnosticul pozitiv se conturează în general uşor, pe baza simptomatologiei clinice enunţate, a evidenţierii siderocitelor în spută sau sucul gastric şi a examenului histopatologic.

Evoluţia se face rapid spre insuficienţă renală acută, care duce la deces.

Tratamentul rămîne şi în acest caz nesatisfăcător. Alături de măsurile comune tuturor formelor de insuficienţă renală acută, au fost utilizaţi corticoizii, imunodepresoarele şi serul sau globulina antilimfocitară.

III. SINDROMUL NEFROTIC

Clasic, sindromul nefrotic a fost definit ca o leziune glomerulară manifestată clinic prin edeme și biologic prin proteinurie, hipoproteinemie și hiperlipemie.

Definiția este însă arbitrară, întrucît există sindroame nefrotice în care lipsesc edemele, iar altele în care lipemia este normală.

Zosin și Fries consideră obligatorii și caracteristice pentru sindromul nefrotic: constanta unei proteinurii variabile ca intensitate, hipoproteinemia sub 60 g/l, însoțită de hipoalbuminemie și creșterea peste 12% a α_2-globulinelor.

Etiologie. După etiologie, sindroamele nefrotice se împart în:

I. *Sindroame nefrotice congenitale și ereditare:*
   1. *Sindromul nefrotic congenital*
   2. *Sindromul nefrotic infantil*
   3. *Sindromul nefrotic familial*
   4. *Sindromul nefrotic din nefropatii ereditare:*
      — sindrom Löwe,
      — sindrom Alport.

II. *Sindroame nefrotice idiopatice sau primitive ca:*
   1. *Nefroza lipodică* (leziuni glomerulare minime)
   2. *Glomerulonefrita membranoasă*
   3. *Glomerulonefrita proliferativă*
   4. *Glomeruloscleroză* (lobulară sau difuză)
   5. *Glomerulonefrita cronică.*

III. *Sindroame nefrotice secundare sau simptomatice din:*
   1. *Colagenoze:*
      — lupus eritematos diseminat (L.E.D.),
      — purpura Schönlein-Henoch,
      — dermatomiozita,
      — periarterita nodoasă.
   2. *Boli generale:*
      — diabet,
      — amiloidoză.
   3. *Nefropatii:*
      — glomerulonefrita cronică poststreptococică,
      — nefrita interstițială cronică.
   4. *Boli infecțioase:*
      — malarie,
      — lues,
      — tuberculoză,
      — septicemie cu stafilococ,
      — boala incluziilor citomegalice,
      — herpes Zoster.
   5. *Alergii:*
      — înțepături de insecte,
      — mușcătură de șarpe,

— seroterapia,
— vaccinoterapia,
— alți alergeni.

6. *Intoxicație cu:*
— metale grele (Au, Hg, Bi),
— trimetadion și parametadion,
— penicilina.

7. *Boli cardiovasculare:*
— tromboza venelor renale,
— pericardita constrictivă,
— insuficiența cardiacă congestivă.

8. *Alte cauze:*
— melanomul multiplu,
— malignoame,
— transplant renal.

Anatomie patologică. Modificările histopatologice glomerulare sînt asemănătoare cu cele întîlnite în cursul diferitelor tipuri de G.N.A. sau G.N.C., de unde tendința unor autori de a le considera drept forme particulare de glomerulonefrite, iar alții drept entități nosologice de sine stătătoare.

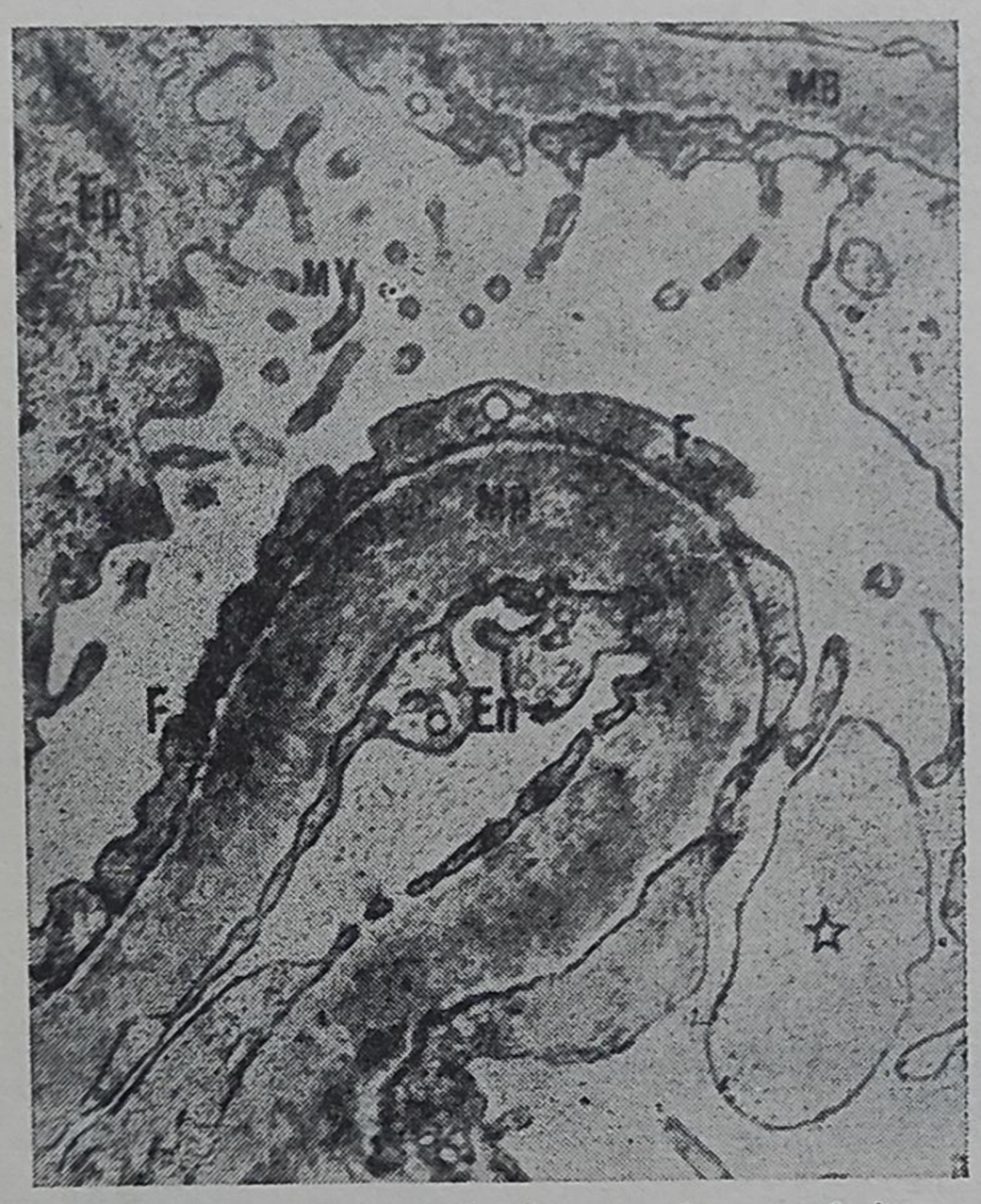


Fig. 66 — Leziuni glomerulare minime cu fuziunea pedicelelor podocitare (F), abundența microvililor (MV) epiteliali (EP). Dispariția organitelor celulare în zonele citoplasmei celulelor epiteliale ×30 000 (după Fries D.).

L. Georgescu sistematizează complexitatea leziunilor histopatologice, în funcție de gravitatea afectării glomerulare în:

1. Leziuni minime.
2. Leziuni membranoase.
3. Leziuni proliferative: difuze și focale.
4. Leziuni sclerozante.

Din ce în ce mai mulți autori nu le consideră ca tipuri diverse și distincte de leziuni glomerulare, ci etape posibile de evoluție histopatologică a afecțiunii.

1. *Leziunile glomerulare minime.* Cuprind grupa de „leziuni glomerulare descrise la examenul obișnuit", „glomeruli optic normali", dar cu ansele capilare ușor rigide, avînd lumenul ușor mărit iar celulele epiteliale mai voluminoase.

Prin urmărirea nucleilor pe cupe standard seriate, Bohle și colab. găsesc creșterea numerică a celulelor mezangiale în proporție de 10—15% față de normal.

Epiteliul tubular prezintă aspecte de distrofie grasă prin acumularea unor picături lipoidice birefrigerente la lumina polarizată. Microscopia electronică evidențiază în aceste cazuri unele aspecte semnificative de

tipul „fuziunii proceselor podocitare", care căptușesc într-un strat continuu fața externă a membranei bazale capilare (fig. 66). Fuziunile proceselor podocitare pot îmbrăca aspecte variate chiar la nivelul aceleiași anse capilare. Pe puncții iterative s-a constatat reversibilitatea acestei leziuni.

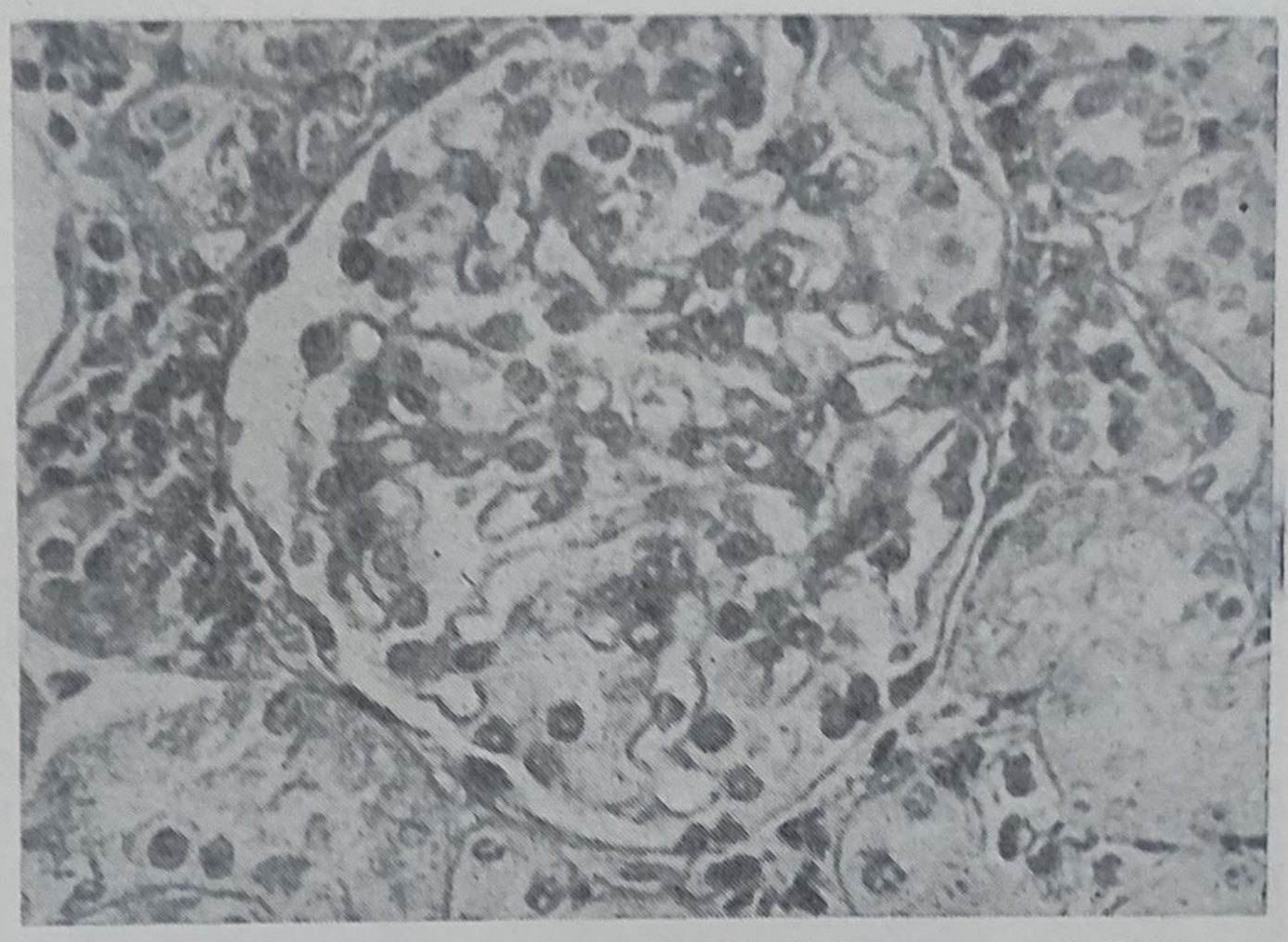


Fig. 67 — Leziuni glomerulare extramembranoase cu îngroșări difuze ale MB capilare. — Col. H.E. ×280.

Investigațiile de imunofluorescență cu seruri IgG și $beta_1$-c-globuline relevă absența depozitelor fluorescente.

2. *Leziunile glomerulare membranoase* se caracterizează prin modificări ale pereților capilari și prin absența proliferării lor celulare. Prin cercetări de impregnații argentice și investigații electronoptice se disting două tipuri de glomerulite membranoase.

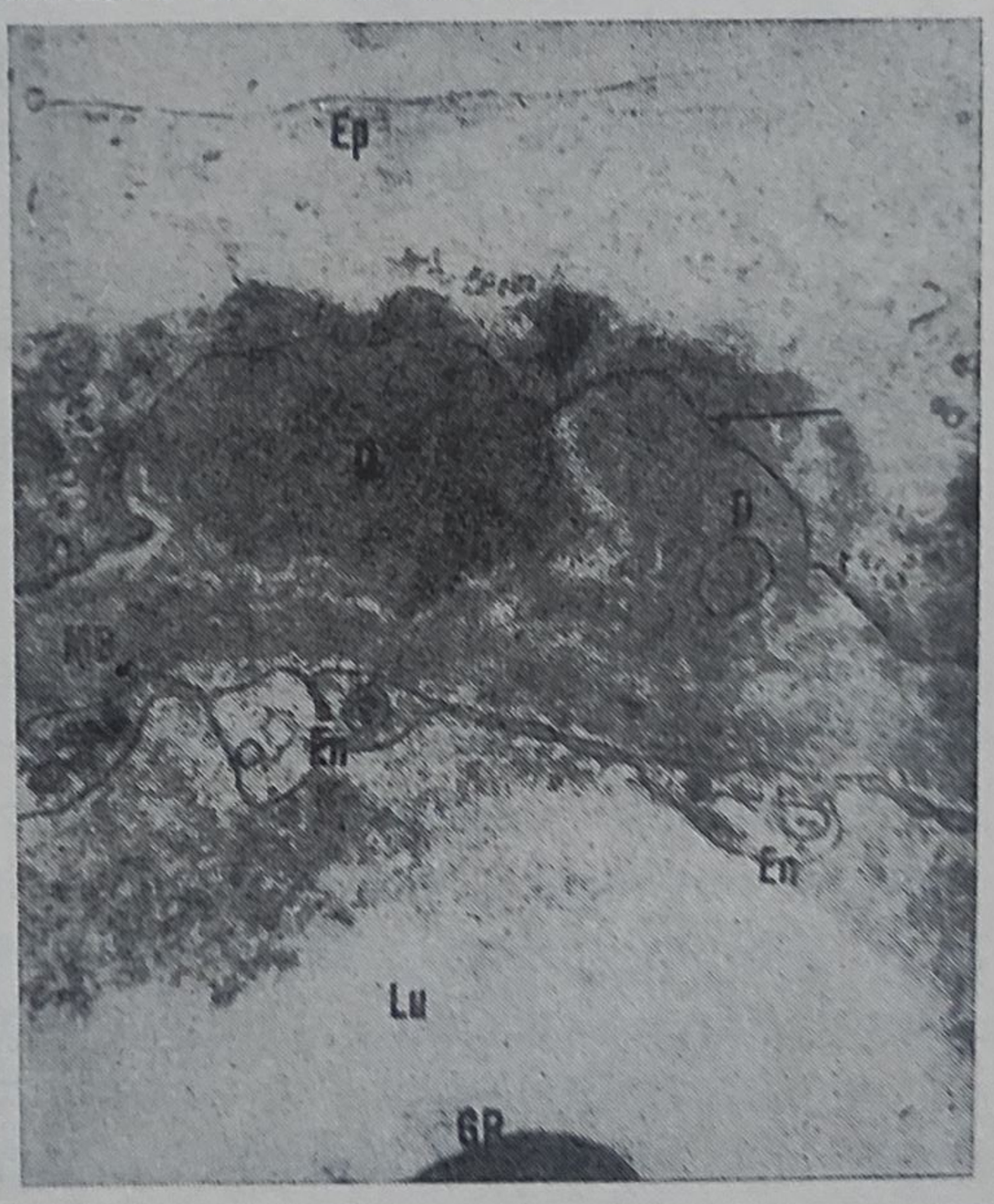


Fig. 68 — Leziuni glomerulare extramembranoase. Depozit (D) de substanță densă, fin granulară, neomogenă, pe versantul extern al membranei bazale (MB). Citoplasma epitelială (EP) este dislocată de fuziunea pedicelelor podocitare și condensarea citoplasmei. ×30 000 (după Fries D.).

Fig. 69 — Leziuni glomerulare proliferative endocapilare. Proliferarea celulelor endoteliale (EN) cu dispariţia practic totală a lumenului anselor capilare. Mezangiul (MG) uşor crescut. Celulele intercapilare normale (I.C.). — ×7 500 (după Fries).

a) *Leziunile glomerulare extramembranoase* reprezintă modificările cele mai frecvente întîlnite în cursul leziunilor de tip membranos (fig. 67). La examenul obişnuit membranele bazale apar difuz îngroşate. Impregnaţia argentică evidenţiază mici depozite argirofile, dispuse perpendicular pe versantul extern al membranei bazale glomerulare desemnate sub denumirea de aspect de *„roată dinţată“*.

Electron-optic, depozitele apar de formă triunghiulară, localizate între citoplasmele celulelor epiteliale şi *lamina densa*, acoperite în majoritatea cazurilor de fuziunea proceselor podocitare (fig. 68).

Prin metoda imunofluorescenţei s-au evidenţiat la acest nivel depozite de IgG.

Evoluţia leziunilor este greu de apreciat datorită numărului scăzut de biopsii iterative efectuate. L. Georgescu, Fries consideră leziunile de tip extramembranos ireversibile, evoluînd spre scleroză în absenţa unei hipercelularităţi.

b) *Leziunile de glomerulită membranoase* reale realizează îngroşări difuze ale membranelor bazale, care devin rigide, neînsoţite de proliferări celulare. Acest tip lezional se întîlneşte rar.

3. *Leziunile glomerulare proliferative difuze.* Proliferarea celulelor endocapilare este caracteristică acestor leziuni. Iniţial, această leziune poate fi izolată, apoi se asociază cu modificări ale mezangiului şi ale pereţilor capilari.

Complexitatea leziunilor permite descrierea mai multor forme histopatologice:

a) *Leziunile glomerulare proliferative endocapilare* interesînd proliferarea celulelor endocapilare şi a celulelor axiale (fig. 69).

b) *Leziunile glomerulare proliferative intercapilare* reprezintă o variantă a precedentei. Celulele axiale sînt proliferate, cele endoteliale normale, substanţa mezangială este abundentă (fig. 70). Electron-optic, spaţiul intercapilar este umplut cu un material „membranoid“.

c) *Leziunile glomerulare membranoproliferative:* comparativ cu cele două tipuri anterioare realizează o îngroşare evidentă a membranelor ba-

zale capilare prin depozite hialine submembranoase (fig. 71) (între celula endotelială și membrana bazală capilară) (fig. 72 și fig. 73).

d) *Leziunile proliferative glomerulare focale* îmbracă în cele mai multe cazuri fie leziuni proliferative (endocapilare, axiale sau endoteliale) sau hialinizări în absența oricărei proliferări celulare.

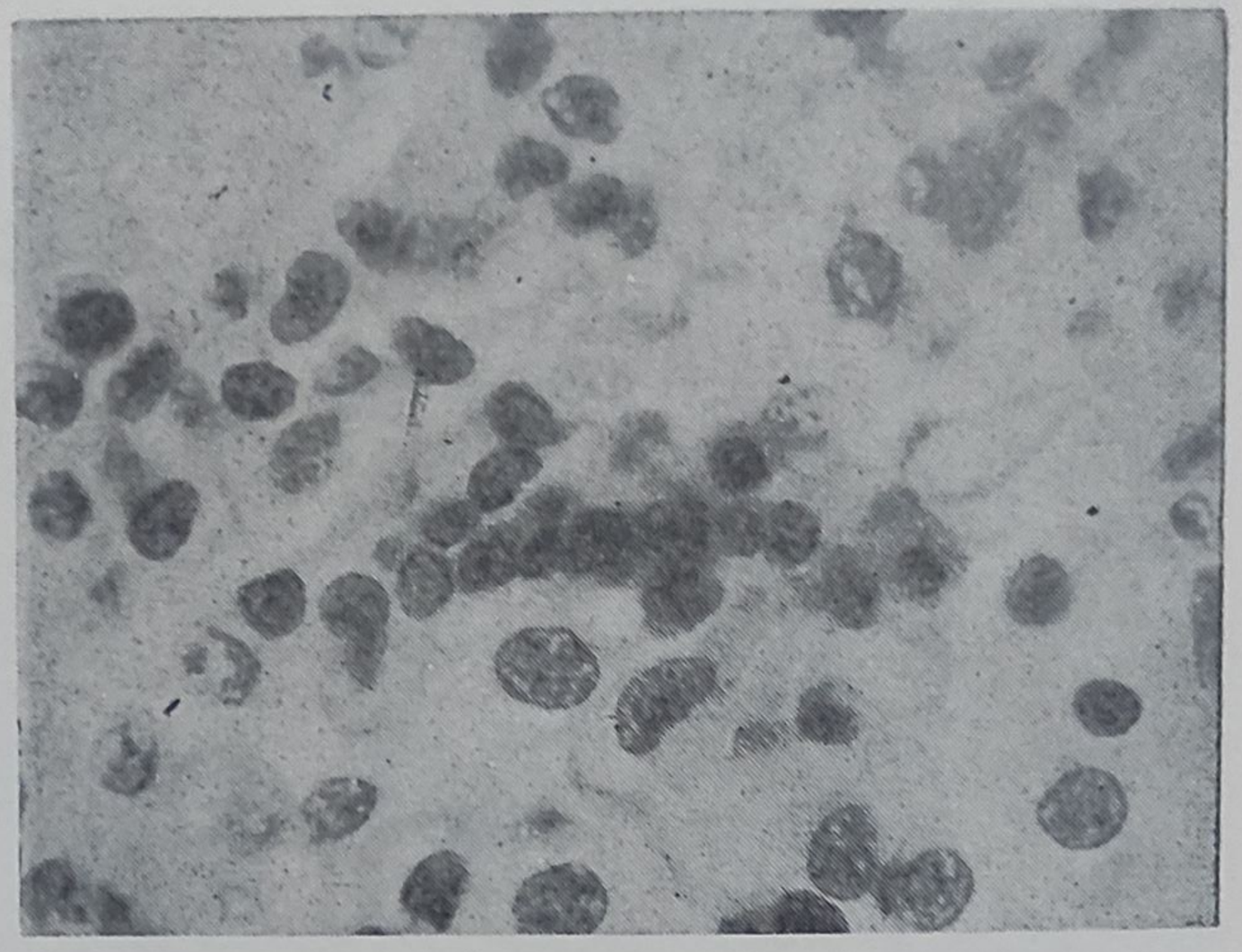


Fig. 70 — Leziune glomerulară proliferativă intercapilară cu proliferarea celulelor axiale și abundența substanței mezangiale. — Col. H E ×630.

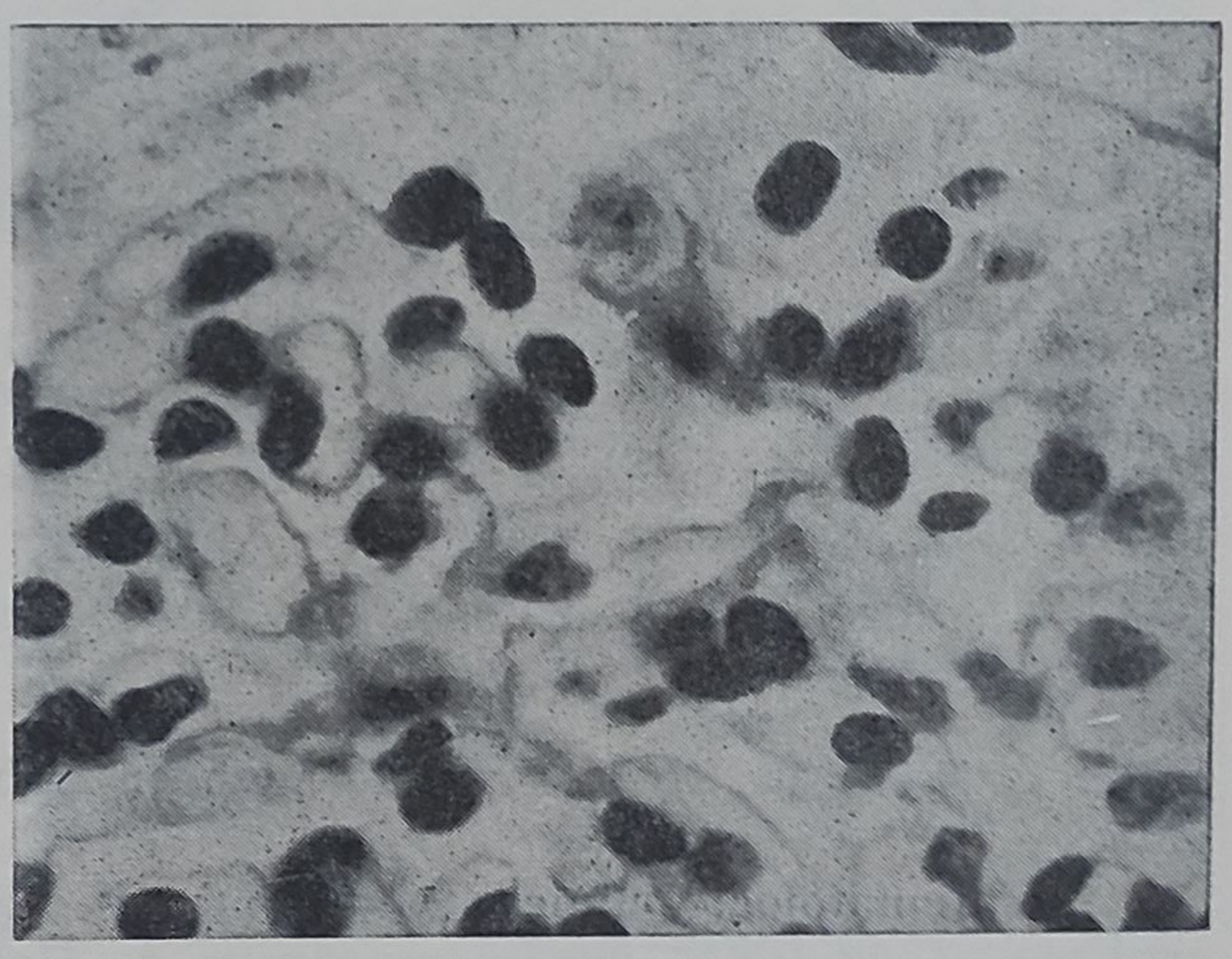


Fig. 71 — Leziune glomerulară membranoproliferativă cu îngroșarea membranelor bazale și hiperplazie celu- Col. H.E.×630.

4. *Leziunile glomerulare sclerozante.* a) *Glomerulita lobulară* ca o scleroză glomerulară sistematizată este o formă de evoluție posibilă a unei glomerulite proliferative. Această formă se caracterizează prin accentuarea lobulării ghemului capilar glomerular care se segmentează în 4—6 lobuli, realizînd o simplificare a structurii ghemului capilar glomerular (fig. 74). În centrul lobulilor se evidențiază prezența unor noduli PAS (fig. 75). Afectarea glomerulară este difuză.

b) *Sclerozele difuze* reprezintă formele de evoluţie ale glomerulopatiilor membranoase şi proliferative nerezolutive şi sînt premergătoare stadiului final de hialinizare glomerulară totală. Leziunile sclerozante se

Fig. 72 — Glomerulită membranoproliferativă. Ocuparea lumenului anselor capilare prin proliferarea celulară endocapilară. Între celule prezenţa unei substanţe hialine (H) identice cu membrana bazală (MB) şi cu tendinţa în unele zone de a se detaşa de aceasta. — ×10 200 (după Fries D.).

Fig. 73 — Glomerulită membranoproliferativă. Lumenul capilar (Lu) ocupat de proliferarea celulară de hipertrofia substanţei mezangiale (aster) şi de existenţa unor depozite hialine submembranoase care se infiltrează între celule (D). Membranele bazale capilare (MB) îngroşate neregulat. — ×17 500 (după Fries D.).

întîlnesc în special în cazurile de sindrom nefrotic cu evoluţie îndelungată.

Simptomatologie clinică. Sindromul nefrotic se poate întîlni în orice moment al copilăriei, dar cu maximum de frecvenţă între 2—4 ani. Nu există predilecţie pentru unul din sexe, afecţiunea întîlnindu-se în egală măsură atît la băieţi cît şi la fetiţe.

Circumstanţele de apariţie a sindromului nefrotic sînt:

— după un episod infecţios (faringian sau al căilor respiratorii);

— în cursul unei boli generale;

— în evoluţia unei nefropatii cunoscute;

— după o intoxicație;
— în afara oricăror antecedente patologice.

1 *Debutul* sindromului nefrotic este insidios, cu oboseală marcată, subfebrilități sau febră, dureri abdominale difuze, cefalee; mai rar debutul este brusc.

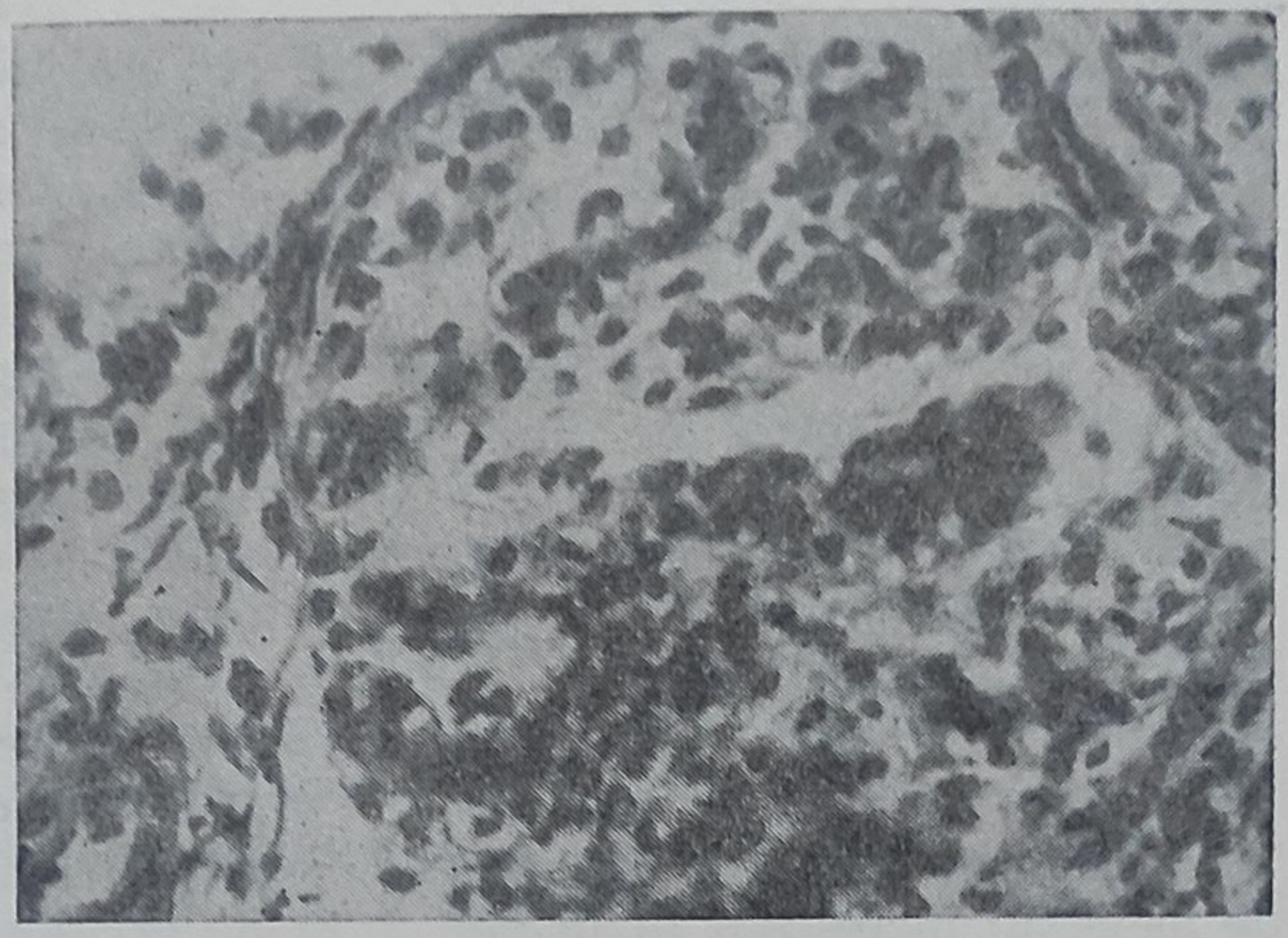


Fig. 74 — Glomerulită lobulară cu accentuarea segmentării ghemului capilar glomerular. — Col. H.E. ×280.

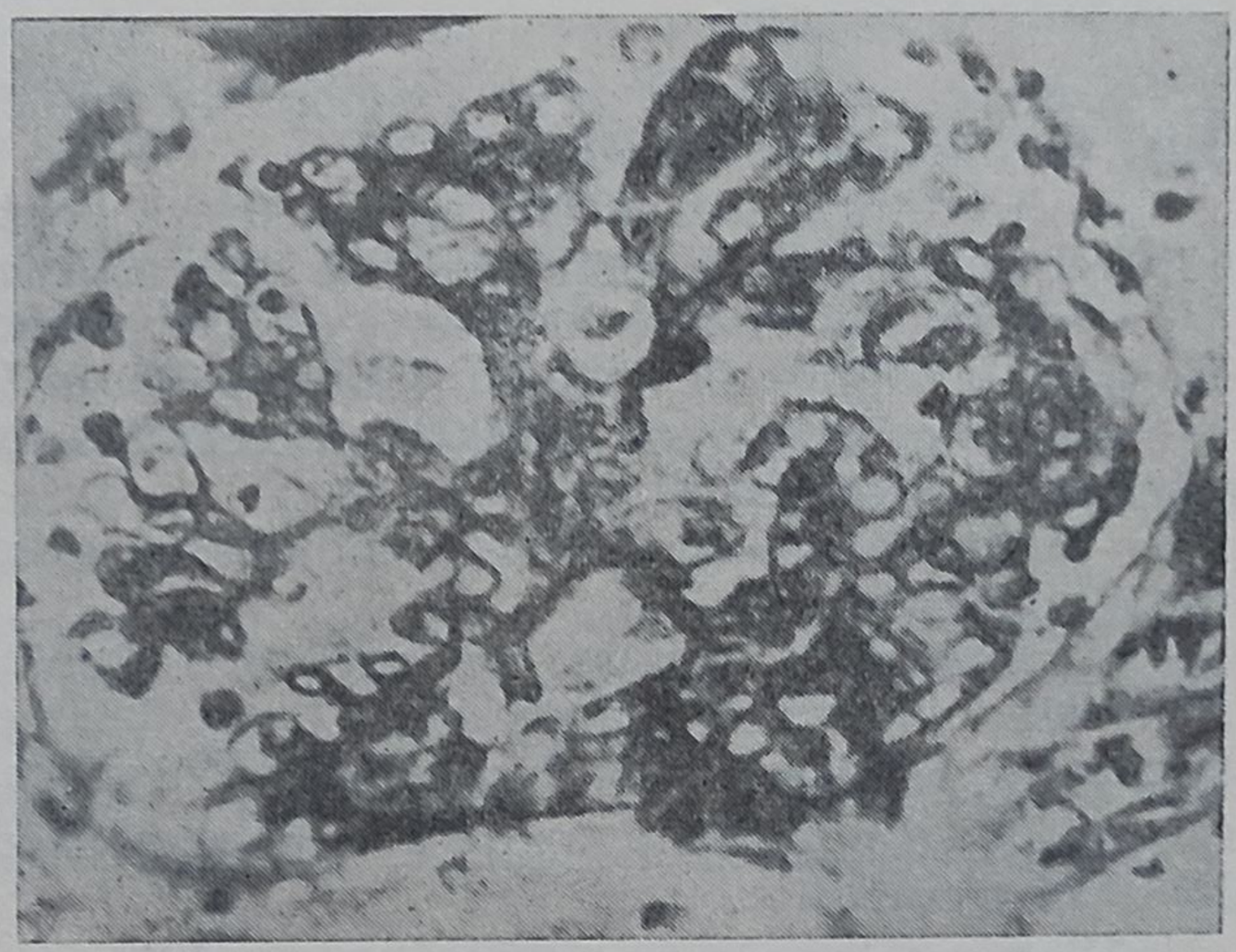


Fig. 75 — Depozite PAS + în centrul lobulilor dintr-o glomerulită lobulară. Col. PAS ×280.

2 *Perioada de stare* este dominată clinic de sindromul hidropigen manifestat prin:

a) *edeme* localizate la față și părțile declive, alteori generalizat, de intensitate variabilă de la edeme discrete pînă la edeme monstruoase (alteori pot să lipsească complet). Clinic întrunesc toate caracterele edemelor renale clasice: albe, pufoase, nedureroase, lasă godeu;

b) revărsate lichidiene în seroase: pericardită, pleurezie, ascită;

c) forma generalizată de anasarcă.

Sindromul hidropigen se poate însoți și de alte tulburări cum ar fi: paloare marcată, tulburări digestive cu inapetență marcată, sete, diaree cronică, tulburări nervoase (anxietate, iritabilitate sau oboseală, apatie, somnolență), subfebrilitate.

Tot în perioada de stare, alături de sindromul hidropigen, se întîlnesc și trei sindroame caracteristice:

1. *Sindromul urinar* cu: *oligurie, densitate urinară crescută* (1 030—1 035), *proteinurie* (semn cardinal și constant al sindromului nefrotic ce atinge valori mari, între 2—10 g/24 h (putînd să ajungă în unele cazuri rare la 20 g/24 h), înregistrînd variații mari de la o zi la alta.

Electroforetic s-a evidențiat că predomină eliminarea urinară de albumină (70—90%), pe cînd globulinele se elimină în cantitate mică. Dintre fracțiunile globulinice, eliminarea cea mai mare o are $alfa_1$-, moderată beta-; și foarte scăzută pentru gamma- și $alfa_2$-.

Imunoelectroforeza completează datele obținute prin electroforeză, permițînd a stabili indicele de selectivitate pe baza raportului dintre *clearance*-ul urinar al IgG și transferinei. Valori peste 0,3 indică o proteinurie neselectivă, pe cînd sub 0,2 proteinuria este selectivă.

Lipiduria însoțește de obicei proteinuria masivă. Ea este trădată atît de aspectul lactescent al urinei cît și de cristalele birefringente evidente la lumina polarizată.

Sedimentul urinar, prin componentele sale, aduce elemente importante de diagnostic diferențial:

— hematuria sub 10 000/min pledează pentru o leziune glomerulară minoră, pe cînd o eliminare mărită se însoțește de leziuni întinse;

— leucocituria care depășește 20 000/min semnifică o infecție supraadăugată sindromului nefrotic, întîlnită relativ frecvent la acești bolnavi;

— bacteriuria peste 100 000/min certifică existența infecției, indicînd și microbul responsabil;

— cilindrii de tip hialin, granuloși sau granulograsoși, însoțesc orice proteinurie mai mare;

— ionograma urinară, evidențiind o eliminare scăzută de sodiu, cu inversarea raportului normal de 2/1 sau 3/1 între eliminarea sodiului și potasiului, este consecința hiperaldosteronismului secundar.

2. *Sindromul umoral* implică modificări ale proteinelor și lipidelor plasmatice.

Hipoproteinemia (semn cardinal și obligator, în definirea sindromului nefrotic) atinge valori de 3—5 g% și se însoțește de o disproteinemie marcată. Separarea electroforetică a proteinelor plasmatice arată:

— o scădere netă și marcată a albuminelor;
— o scădere a gamma-globulinelor;
— o creștere importantă a $alfa_2$-globulinelor;
— o creștere relativă a beta-globulinelor;
— o valoare normală a $alfa_1$-globulinelor.

Dozarea fibrinogenului indică o creștere semnificativă a acestuia pînă

la valori de 700—1 000 mg%, fapt care explică și creșterea marcată a V.S.H.

Hiperlipemia înregistrează valori global crescute 10—30 g% (mai rar rămîne la 5—6 g%), pe seama creșterii tuturor fracțiunilor lipidogramei (colesterol, trigliceride, fosfolipide, acizi grași liberi, lipoproteine).

3. *Funcția renală* este mult timp normală sau numai ușor scăzută (substanțele azotate plasmatice, filtrația glomerulară, fluxul plasmatic renal, P.S.P., proba de diluție și concentrație în afara perioadelor edematoase).

Alterarea probelor funcționale se poate produce după o perioadă de evoluție mai mult sau mai puțin îndelungată a sindromului nefrotic, fie spre o insuficiență renală severă, fie către o insuficiență renală cronică

Diagnosticul pozitiv de sindrom nefrotic se pune relativ ușor, pe baza sindromului hidropigen, a sindromului urinar și a celui umoral. Stabilirea diagnosticului de sindrom nefrotic necesită investigații complexe pentru a preciza forma primitivă sau secundară a afecțiunii. În acest din urmă caz, anamneza, examenul clinic și investigațiile paraclinice permit (mai ușor sau mai greu) să se precizeze afecțiunea de bază care a dus la instalarea sindromului nefrotic.

Diagnosticul diferențial se adresează în primul rînd diferențierii edemului nefrotic (singurul semn clinic) de alte tipuri de edem ca:

— edemul din insuficiența cardiacă pe baza anamnezei (vechi cardiac) și examenul clinic (ederne cianotice, care nu sînt pufoase ca cele din sindromul nefrotic, semne centrale, cardiace și periferice de insuficiență cardiacă);

— edemul alergic, în care anamnestic se precizează repetarea unor manifestări alergice; eventual se poate preciza alergenul, iar edemele sînt în general localizate „la zona de răspuns", mai rar generalizate;

— edemul hepatic, în care alcătuit de edem, se precizează anamnestic o veche suferință hepatică, iar examenul clinic și biologic evidențiază o hepatomegalie precum și o alterare funcțională a celulei hepatice;

— mixedemul, caracterizat mai degrabă printr-o infiltrație generală, în care godeul se produce greu și numai la presiune mare, se asociază cu o constituție particulară, bradipsihie și bradilalie;

— diferențierea de edemele renale produse de glomerulita acută sau pielonefrită se face pe baza examenului de urină și a probelor de exploare renală.

Se va mai face diferențierea și de hipoproteinemiile produse prin malnutriție sau maldigestie-malabsorbție. Acestea se însoțesc de un sediment de urină normal, precum și de o hipo- sau normolipemie.

Forme clinice. Sindromul nefrotic, apanaj al vîrstei copilăriei poate îmbrăca următoarele forme clinice:

1. *Sindromul nefrotic al nou-născutului și sugarului* care apare în primele săptămîni și în primul an de viață. În cadrul lui se diferențiază:

a) *Sindromul nefrotic congenital* apare în primele săptămîni după naştere. Sugarii atinşi au, în general, o greutate mică la naştere, în multe cazuri sînt prematuri iar placenta este mărită de volum. Simptomatologia clinică şi biologică îmbracă toate elementele sindromului nefrotic, dar

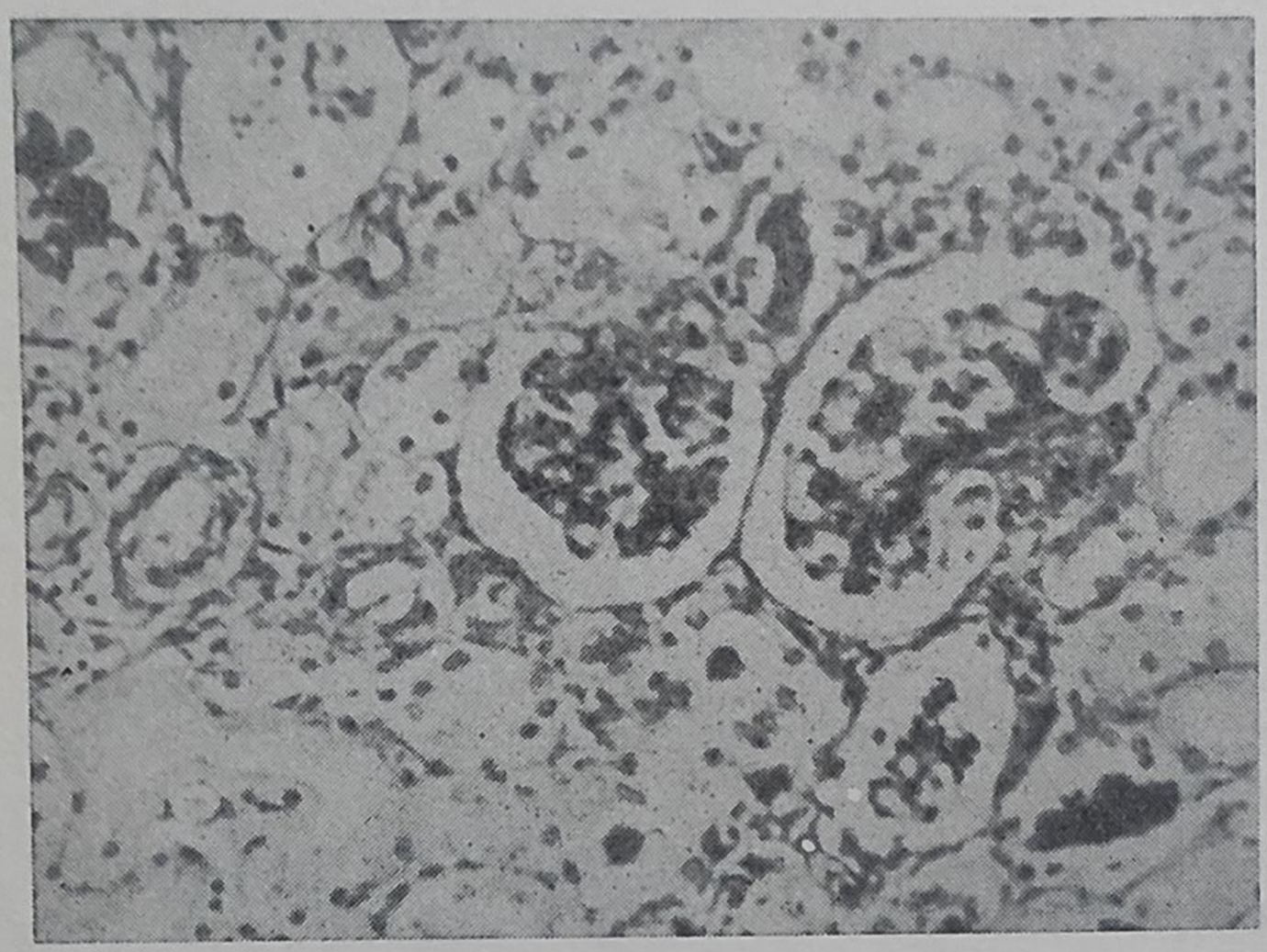


Fig. 76 — Sindrom nefrotic congenital cu glomerulită proliferativă. Îngroşări ale membranelor bazale capilare, dilatarea spaţiului subcapsular. — Col. PAS×140.

evoluţia este letală în 6 luni pînă la 1 an. Etiologic, sindromul nefrotic congenital este secundar unor factori ereditari.

b) *Sindromul nefrotic familial* este o maladie ereditară ce cuprinde mai mulţi membri din cadrul aceleiaşi familii. Afecţiunea poate să debuteze imediat după naştere sau mai tîrziu. Are o evoluţie rapidă spre *exitus* în circa 1 an.

c) *Sindromul nefrotic infantil* cuprinde un grup foarte heterogen de forme ale sindromului nefrotic, primitive sau secundare precum şi congenitale sau nu, reunite împreună de un singur element: apariţia simptomatologiei clinico-biologice în primul an de viaţă.

Anatomopatologic în sindromul nefrotic congenital se realizează rinichi mari, palizi, cu corticala îngroşată. Microscopic, leziunile sînt variabile în limite largi. În fazele iniţiale de boală, structurile renale pot avea un aspect optic normal iar electron-optic se evidenţiază fuziunea pedicelelor podocitare. În fazele avansate ale afecţiunii se pot întîlni glomerulite proliferative endo- şi exocapilare, însoţite de modificări de diferite grade ale membranelor bazale capilare (fig. 76). După aspectul şi durata evoluţiei se disting glomerulite congenitale subacute sau cronice. Într-un mare procent al cazurilor se întîlneşte în acest cadru etiologic-clinic un aspect foarte particular al dilataţiilor pseudochistice în mătănii ale tubilor proximali, care sînt strîmtate la nivelul joncţiunii glomerulotubulare. Dilataţiile tubulare (fig. 77) nu sînt în legătură cu o atrofie a tubilor, din contră, se semnalează aspecte de hipercelularitate care evocă o hiperplazie. Aceste constatări au condus la denumirea de „maladie microchis-

tică renală“ (fig. 78). Polimorfismul lezional se datorește posibil etapelor diferite surprinse în evoluția bolii.

Sindromul nefrotic familial și cel infantil nu prezintă aspecte particulare morfopatologice.

2. *Sindromul nefrotic pur* (forma descrisă).

3. *Sindromul nefrotic impur*, în care la semnele clinice și biologice, se asociază hematuria, hipertensiunea arterială și semne de insuficiență renală.

4. *Sindromul nefrotic cu insuficiență tubulară* se caracterizează prin apariția unor semne de insuficiență tubulară de tip De Toni-Debré-Fanconi, după mai mulți ani de evoluție numai cu simptomatologia unui sindrom nefrotic pur. Simptomele supraadăugate constau din: hiperaminoaciduria, glicozurie, tulburare de resorbție a fosfaților, hipokaliemie cu hiperkaliurie, acidoză și consecința clinică a acestor tulburări: tulburări de creștere prin leziuni osoase, tetanie și rahitism. Odată

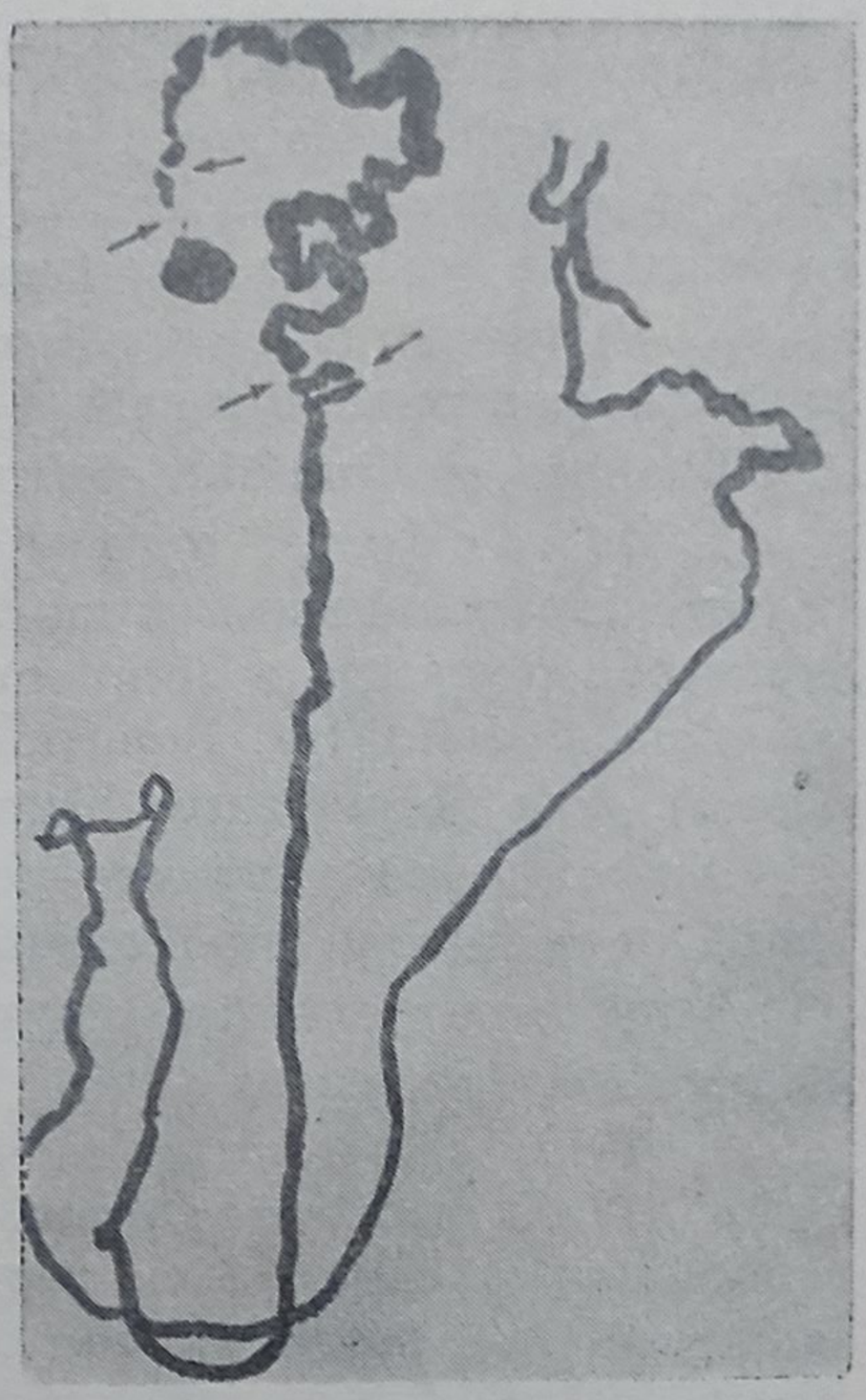


Fig. 77 — Microdisecția unui nefron într-un caz de sindrom nefrotic congenital. Aspect în mătănii ale tubilor proximali renali.

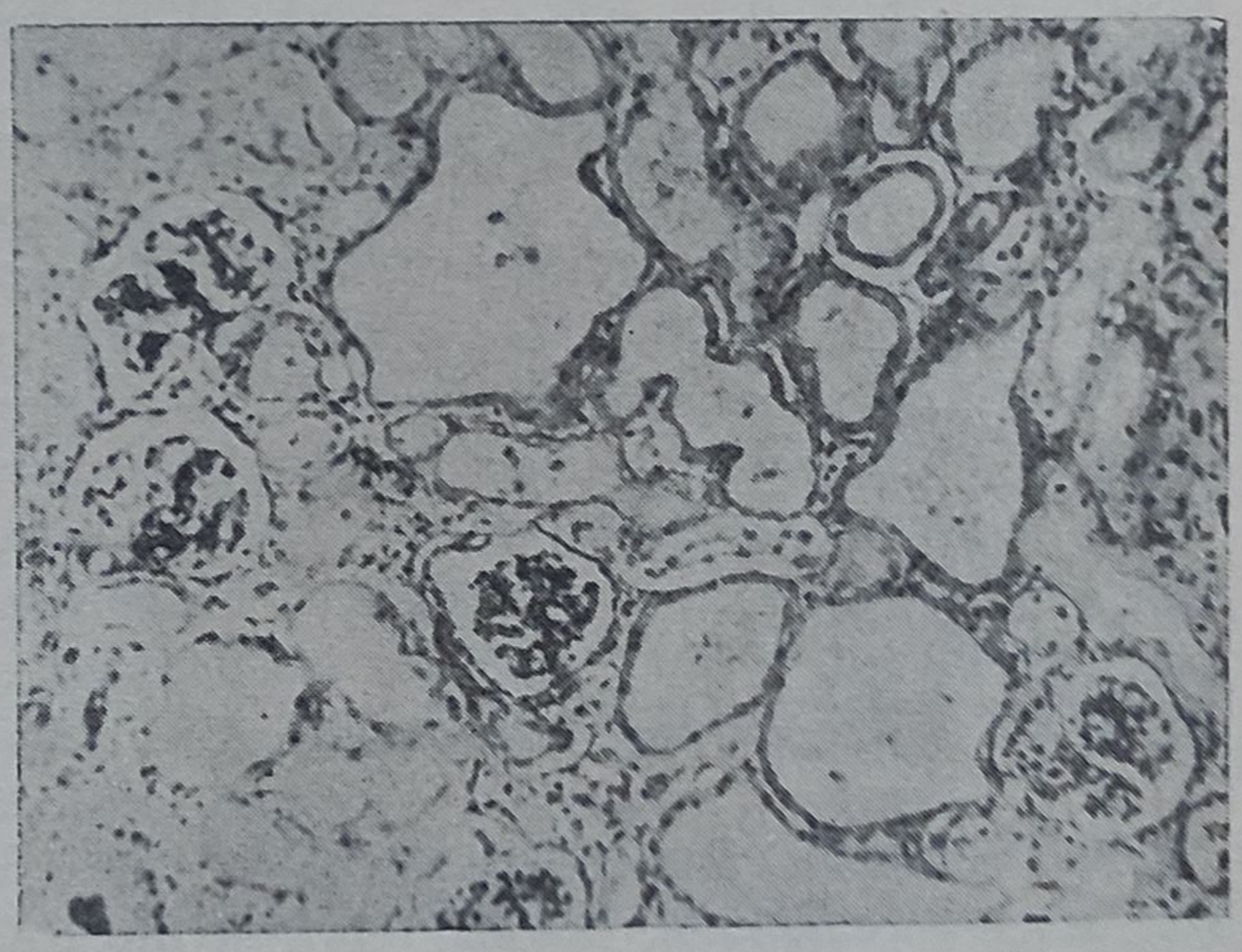


Fig. 78 — Dilatații tubulare cu aspect de hipercelularitate într-un caz de sindrom nefrotic congenital. — Col. H E ×70.

cu apariția semnelor de atingere tubulară, afecțiunea se agravează treptat, cu accentuarea semnelor de insuficiență renală.

Evoluţie. Sindromul nefrotic cunoaşte modalităţi variate de evoluţie. Nu există criterii sigure de previziune a evolutivităţii maladiei, însă indicii orientative pot fi furnizate de trei categorii de criterii:

— Criterii clinice ca: hematuria, hipertensiunea arterială şi insuficienţa renală în afara perioadei edematoase sînt criterii sigure de gravitate. Absenţa lor, însă, nu înlătură cu certitudine evoluţia gravă.

— Criterii etiologice, legate de cauza sindromului nefrotic, cunoscut fiind că sindroamele nefrotice secundare pot să aibă o evoluţie variată în funcţie de boala de bază (vezi sindroamele nefrotice secundare).

— Criteriul anatomopatologic legat de precizarea aspectului histopatologic prin puncţie renală.

Evoluţia sindromului nefrotic se poate face în mai multe direcţii:

1. *Vindecare aparentă* sau *remisiune completă*, în care, după unul sau mai multe pusee urmate de remisiuni complete, se produce o dispariţie a simptomatologiei clinice şi umorale cu vindecare completă şi definitivă. Remisiunea completă nu se însoţeşte însă, întotdeauna, şi de normalizarea histopatologică.

Alteori, după vindecare poate să se producă o recidivă de obicei legată de o infecţie intercurentă, vaccinare sau unele medicamente.

Vindecarea se obţine de obicei în sindroamele nefrotice pure cu glomeruli optic normali

2. *Remisiunea incompletă*, concretizată prin dispariţia edemelor dar cu menţinerea proteinuriei la valori de 1—3 g/24 h. Perioada asimptomatică clinic şi cu proteinuria scăzută pot avea o durată mai lungă sau mai scurtă de timp. Declanşarea unei noi recidive poate fi legată de factori infecţioşi, vaccinare, eforturi fizice, alteori nu se poate preciza cauza.

3. *Cronicizarea sindromului nefrotic cu instalarea treptată a insuficienţei renale progresive* se întîlneşte mai rar, îndeosebi la cazurile rezistente la tratament.

4. *Sindromul nefrotic cu insuficienţă renală severă* constă în apariţia precoce a unor semne marcate de insuficienţă renală. Se întîlneşte mai frecvent în unele sindroame nefrotice secundare.

5. *Evoluţia la exitus* se înregistrează rar, legată de insuficienţa renală gravă sau de accidentele vasculare.

Complicaţii. 1. *Infecţiile* se datoresc scăderii gamaglobulinelor; pot să fie virale sau bacteriene, cu localizare diversă.

2. *Crizele tetanice* se datoresc hipocalcemiei.

3. *Crizele dureroase abdominale* manifestate prin dureri intense, vărsături, diaree, febră şi hiperleucocitoză au o durată de 24—48 ore. Mecanismul este necunoscut.

4. *Trombozele venoase.*

5. *Tulburările metabolice*, tulburările masei musculare, tulburările fanerelor, osteoporoza, hipokaliemie cu hiperkaliurie, hiperglicemia pot fi consecința corticoterapiei îndelungate.

SINDROAME NEFROTICE SECUNDARE

Sindroamele nefrotice secundare sînt acelea în care, pe baza anamnezei, examenului clinic, examinărilor biologice și/sau examenului anatomopatologic, se poate evidenția cauza care le-a determinat.

Vom trece în revistă principalele sindroame nefrotice secundare întîlnite la vîrsta copilăriei, în ordinea în care au fost enumerate:

SINDROMUL NEFROTIC SECUNDAR UNOR BOLI GENERALE

1) SINDROMUL NEFROTIC SECUNDAR AMILOIDOZEI RENALE

Amiloidoza renală este o boală mai rar întîlnită în patologia copilului.

Etiologic, amiloidoza poate fi: *primitivă*, la care nu se poate evidenția cauza; *secundară* unor boli ca: supurațiile cronice nespecifice, tuberculoza cronică pulmonară, hemopatiile maligne, P.C.E., neoplasme viscerale.

Anatomopatologic. Leziunile renale din cursul amiloidozei sînt difuze, predominant la nivelul glomerulilor și vaselor, mai rar în interstițiu și tubi.

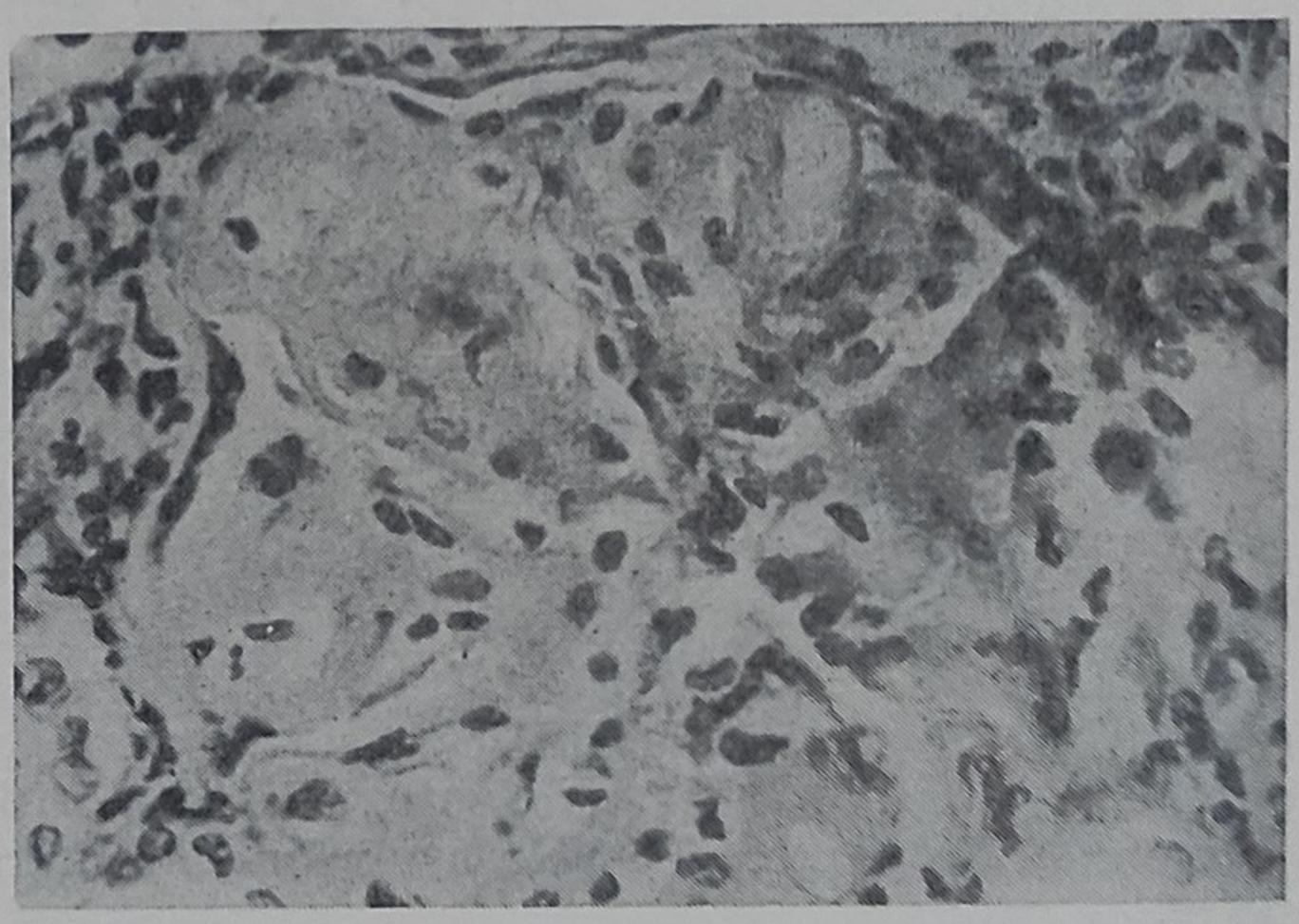


Fig. 79 — Depozite de amiloid la nivelul anselor capilare și spațiul mezangial. — Col. Roșu de Congo ×280.

Glomerulii sînt măriți prin depozite confluente, care tind să obstrueze lumenul capilar. În fazele avansate, tot glomerulul (fig. 79) este ocupat de numeroase formațiuni sferoide de aspect omogen-eozinofil; PAS-pozitive și metacromate. Nucleii endoteliali și epiteliali dispar progresiv.

Ultrastructural, în formele incipiente, depozitele de amiloid se acumulează în spaţiul intercapilar; la măriri mari se evidenţiază structura sa fibrilară.

În ansele capilare periferice, depozitele de amiloid se dispun de-a lungul ambilor versanţi ai *laminei densa*. În fazele mai avansate, depozitele sînt mai intense pe versantul endocapilar.

Vasele mai afectate de depozitele de amiloid sînt arteriolele aferente, eferente și vasele interstiţiale.

Clinic și biologic, sindromul nefrotic din amiloidoza renală se caracterizează prin:

— simptomatologia clinico-biologică a sindromului nefrotic pur, de care nu se deosebește clinic;

— evidenţierea clinică, biologică și radiologică a supuraţiilor pulmonare cronice, tuberculozei cronice, hemopatiilor maligne, P.C.E., neoplasmelor la care se asociază în marea majoritate a cazurilor hepatosplenomegalie și diaree.

Diagnosticul de sindrom nefrotic secundar amiloidozei se bazează pe simptomatologia de sindrom nefrotic, la care se asociază simptomatologia dată de bolile generale, care se însoţesc secundar de amiloidoză. Două elemente sprijină diagnosticul de amiloidoză:

— *proba cu roșu de Congo pozitivă*, cu dispariţia a peste 80% din colorant din torentul circulator în decurs de o oră. Proba poate da în procent mic și rezultate fals-pozitive și fals-negative;

— *biopsia* cu evidenţierea amiloidului în fragmente renale, hepatice, gingivale, jejunale și rectale.

Evoluţie. Sindromul nefrotic secundar amiloidozei evoluează rapid spre insuficienţă renală.

Complicaţia cea mai răspîndită este tromboza venei renale.

2. SINDROMUL NEFROTIC SECUNDAR DIABETULUI ZAHARAT

Diabetul zaharat în forma manifestă cu dezechilibre metabolice mari, precum și în forma frustră se poate însoţi de sindrom nefrotic.

Anatomopatologic în cursul nefropatiei diabetice modificările afectează structurile glomerulare. Leziunile glomerulare pot îmbrăca două tipuri esenţiale:

1. *Leziunile difuze* care se întîlnesc cel mai frecvent la copii și interesează difuz toţi glomerulii. Spaţiile mezangiale sînt mult lărgite prin depunerea unui material eozinofil și PAS-pozitiv (fig. 80). Proliferările celulare sînt absente. În fazele avansate se remarcă și îngroșări difuze ale pereţilor capilari.

2. *Leziunile glomerulare nodulare* au fost individualizate de Kimmelstiel și Wilson. Nodulii constau dintr-un material acidofil, omogen, situat la periferia ghemului capilar, de obicei înconjurat de o ansă capilară dilatată de aspect pseudoanevrismal (fig. 81). Nodulii pot fi unici sau multipli. Impregnaţia argentică relevă o organizare lamelară a nodulilor (fig. 82).

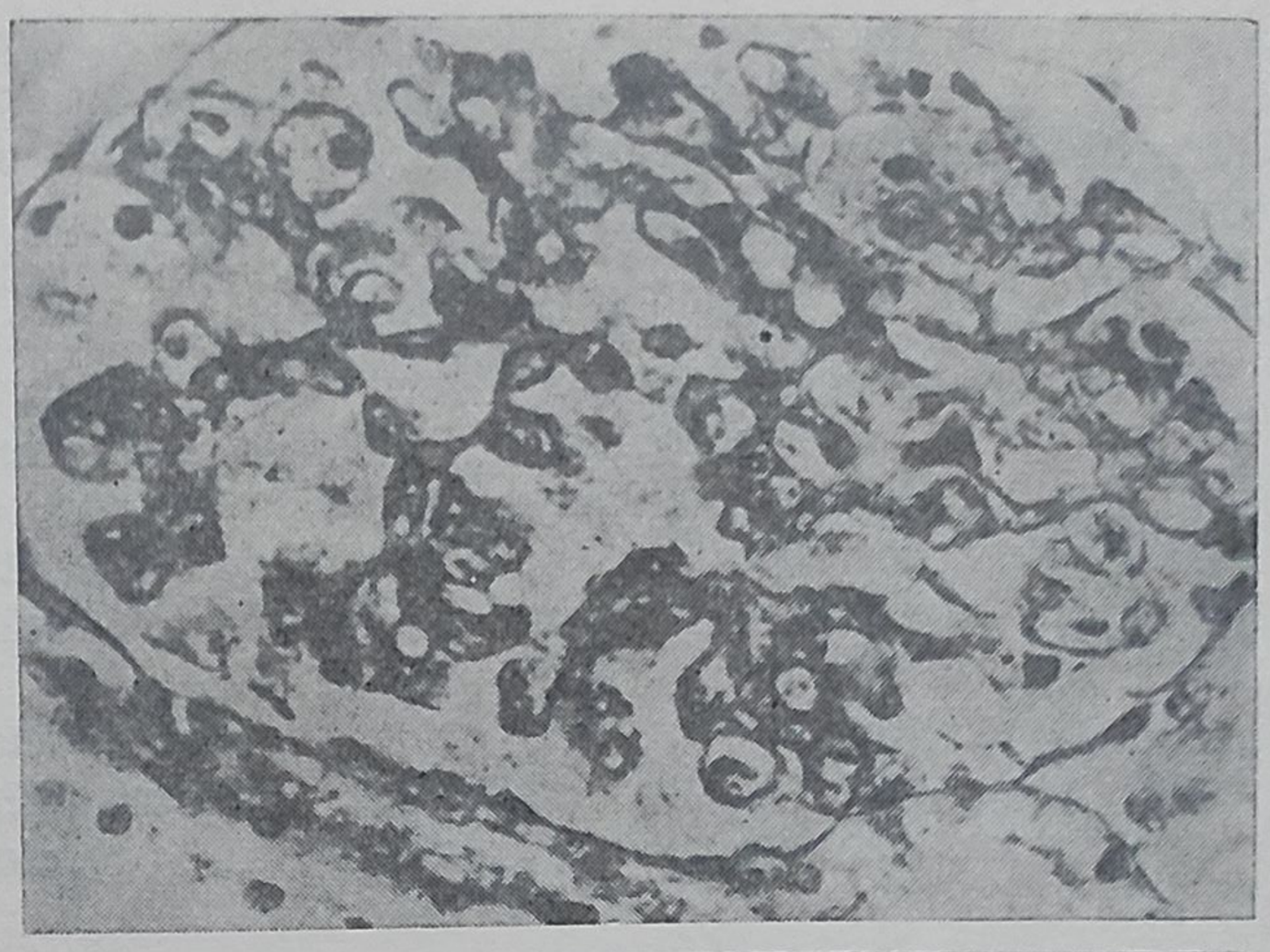


Fig. 80 — Nefropatie diabetică cu leziuni glomerulare difuze — lărgirea spațiilor mezangiale cu depozite PAS pozitive. Col. PAS ×280.

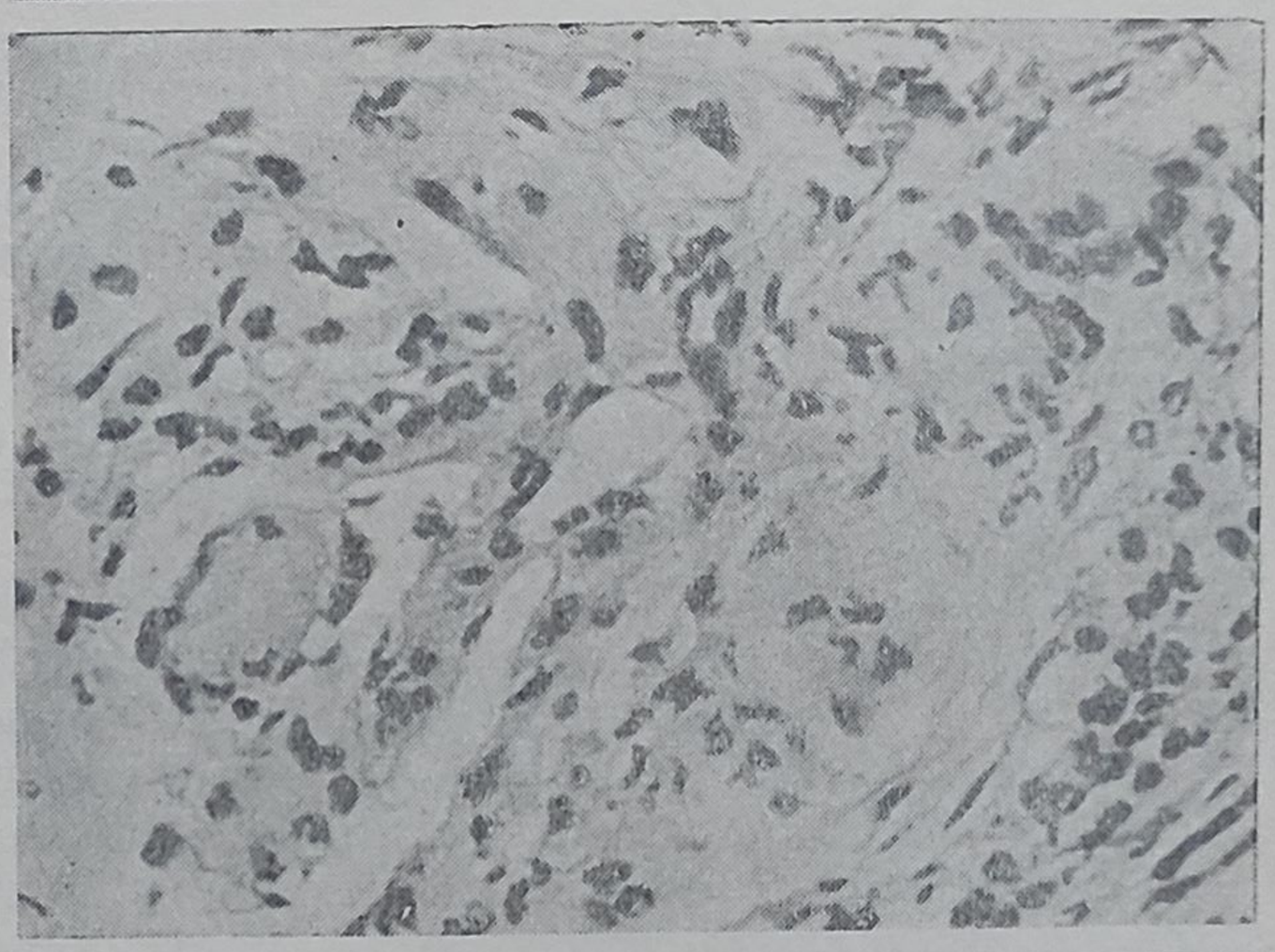


Fig. 81 — Nefropatie diabetică cu noduli Kimmelstiel-Wilson. Aspecte pseudoanevrismale ale anselor capilare. — Col. H E ×280.

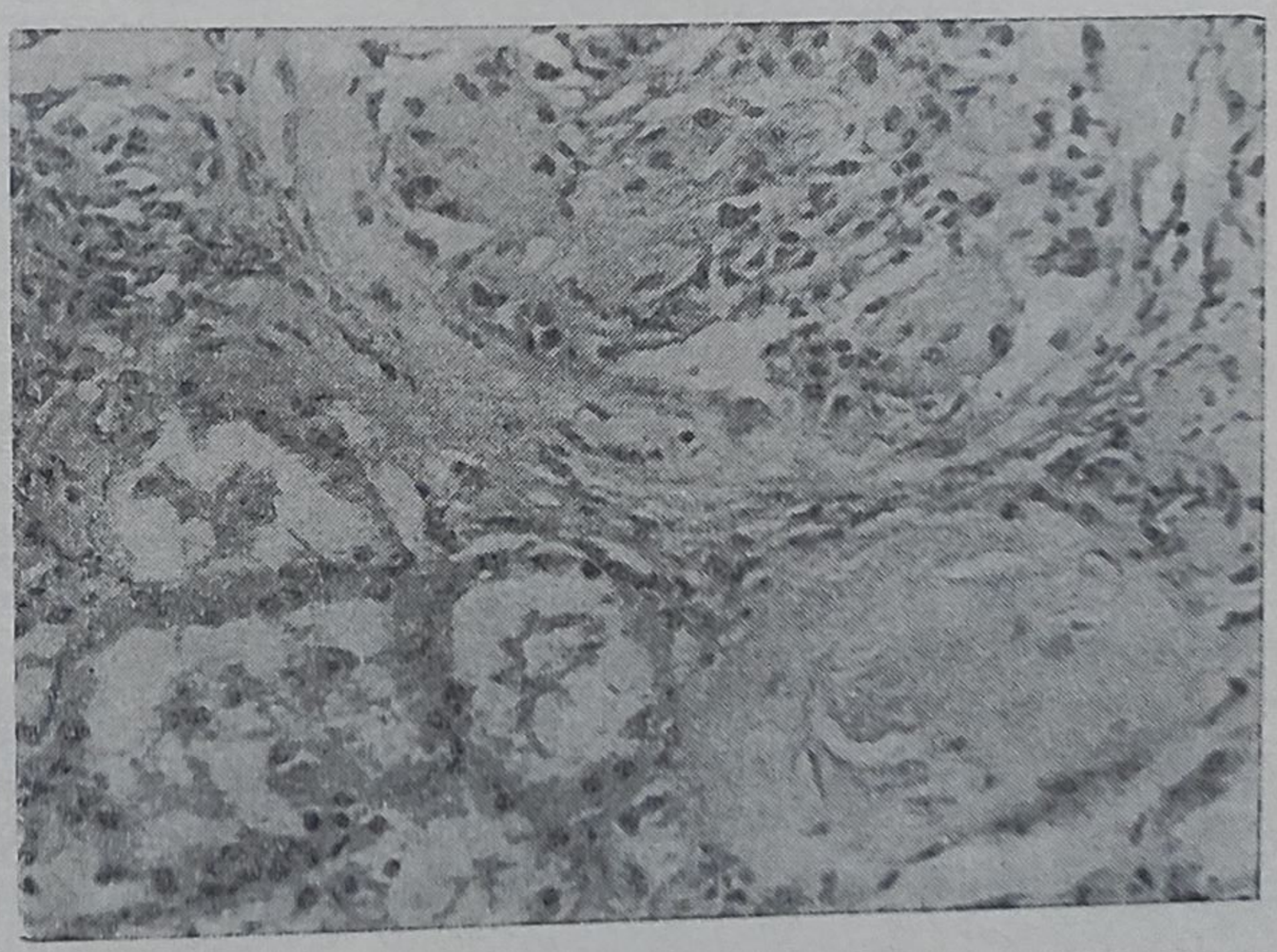


Fig. 82 — Nefropatie diabetică cu noduli Kimmelstiel-Wilson. Scleroze și hialinizări glomerulare. Col. H E ×140.

Ultrastructural s-a evidențiat că modificările inițiale sînt localizate la nivelul spațiului mezangial intercapilar prin mărirea acestuia. Leziunile de acest tip sînt foarte precoce, încă din primele luni de la apariția diabetului sau chiar în stadiul prediabetic. În forma nodulară Kimmelstiel-Wilson ultrastructural s-au evidențiat proliferări discrete ale celulelor axiale. Cele două forme lezionale se întîlnesc frecvent asociat.

Clinico-biologic se poate manifesta sub forma unui sindrom nefrotic pur; mai rar se însoțește și de o hematurie semnificativă.

Diagnosticul de sindrom nefrotic diabetic este relativ ușor, susținut fiind pe baza anamnezei (diabet în antecedente, precizarea momentului depistării diabetului), a examenului clinico-biologic, simptomelor de sindrom nefrotic și puncției bioptice renale.

Evoluția se face rapid spre insuficiență renală și deces. Evoluția spre insuficiență renală este accelerată de supraadăugarea frecventă a infecției urinare, precum și de hipertensiunea arterială.

3. SINDROMUL NEFROTIC SECUNDAR LUPUSULUI ERITEMATOS DISEMINAT (L.E.D.)

La vîrsta copilăriei, lupusul eritematos se întîlnește mai frecvent între 12—16 ani. De multe ori, singura manifestare a L.E.D. este nefropatia lupică sau hepatita lupică.

Anatomopatologic, aspectul histopatologic din cursul nefropatiei lupice nu este nici unitar și nici patognomonic. Leziunile glomerulare îmbracă un tablou variat prin intricarea în grade diferite a aspectelor de tip proliferativ și membranos.

Pe lîngă leziunile clasice în „ansă de sîrmă“ pe materialul de biopsii renale (fig. 83), se întîlnesc frecvent glomerulonefrite focale, caracterizate printr-o hipercelularitate glomerulară segmentară, îngroșări focale ale membranelor bazale capilare și depozite fibrilare pufoase (fig. 84 și fig. 85); material PAS-pozitiv acumulat în axele unor lobuli capilari.

În rare cazuri, leziunile glomerulare sînt difuze și nu pot fi diferențiate de aspectele microscopice ale unei glomerulonefrite rapid progresive difuze. Acest aspect se întîlnește numai în cazurile avansate, cu insuficiență renală gravă. Necrozele glomerulare lobulare și necrozele fibrinoide ale arteriolelor sau ale unor segmente ale ghemului glomerular ne îndreaptă spre diagnosticul de L.E.D. (fig. 86). Materialul hematoxifil (corpii Gross) considerat patognomonic, poate fi găsit mai ales în zonele unde procesul de necroză este mai activ.

Fries afirmă predominanța netă a formelor proliferative față de cele extramembranoase.

Microscopia electronică evidențiază în mod constant leziuni parietale ale anselor capilare de tipul: depozitelor extramembranoase, îngroșarea *laminei densa,* depozite submembranoase.

Se realizează, de asemenea, în mod constant, proliferări celulare de tipul fuziunii pedicelelor podocitare mai mult sau mai puțin localizate, remanieri ultrastructurale citoplasmatice: celulele endocapilare, celulele endoteliale axiale sînt crescute numeric.

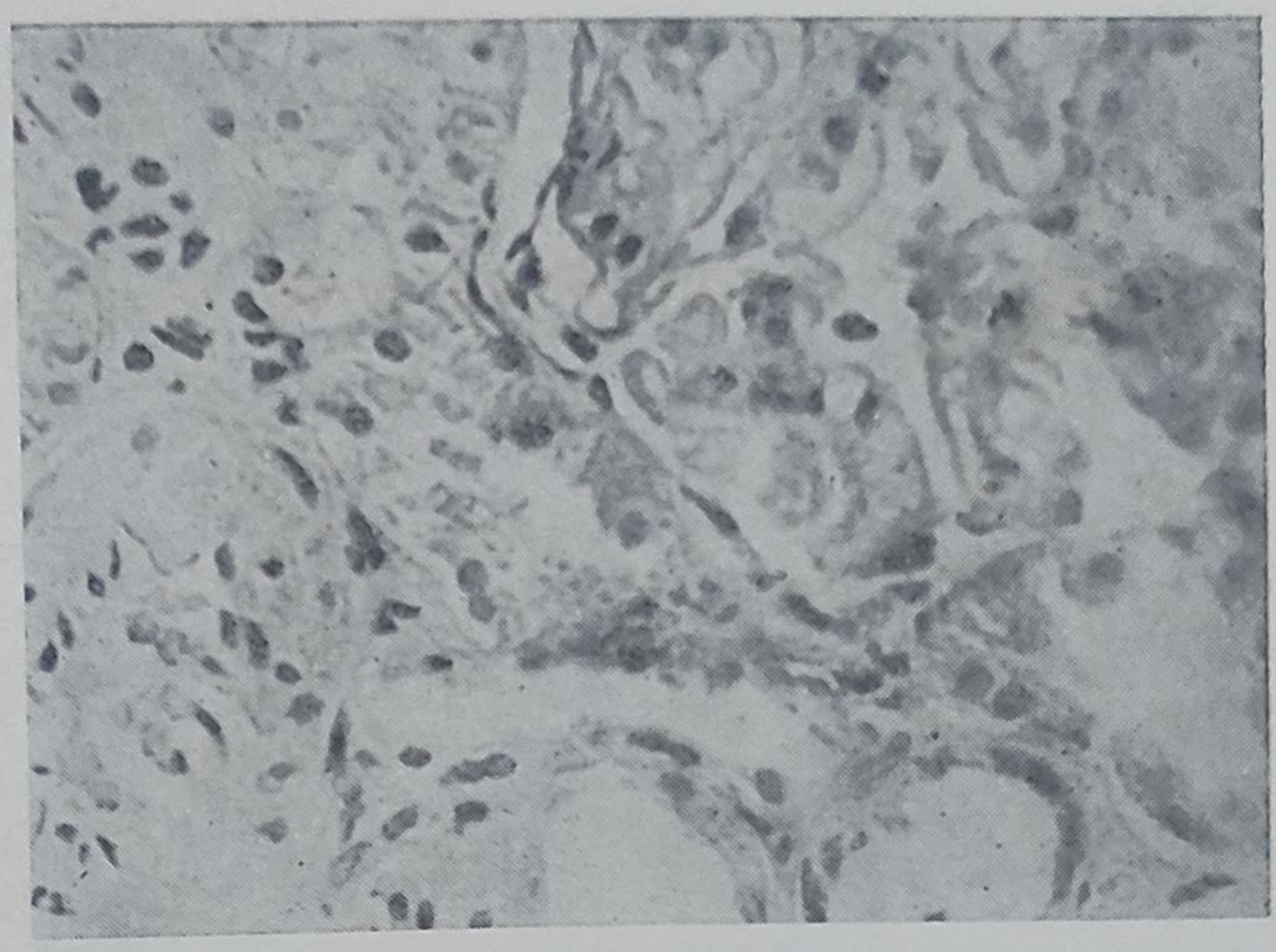


Fig. 83 — Nefropatie lupică cu depozite membranoide în grosimea membranei bazale capilare realizînd aspecte în „ansă de sîrmă". Col. H E ×280.

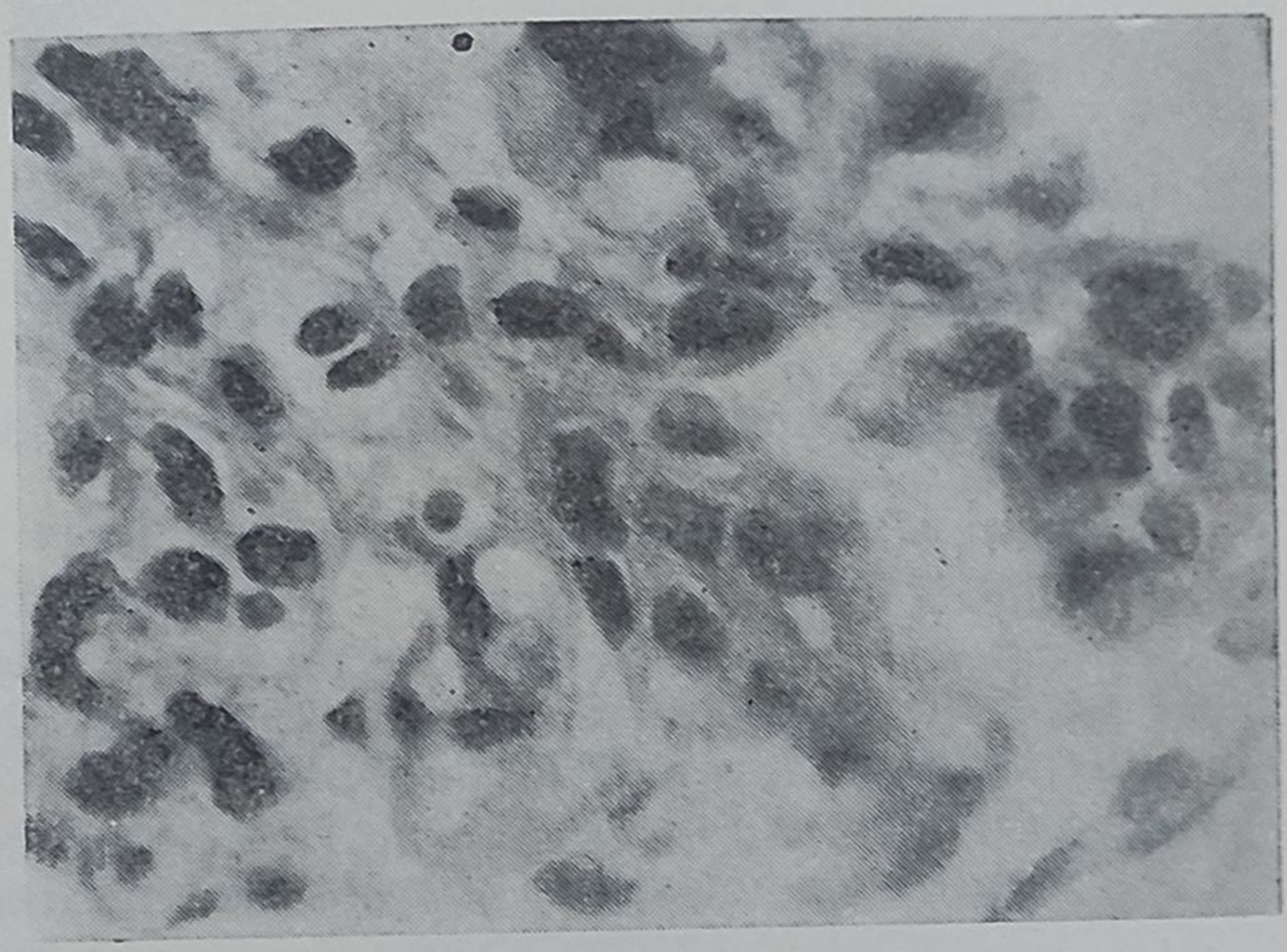


Fig. 84 — Nefropatie lupică cu aspecte segmentare de proliferare, îngroșări inegale ale membranelor bazale capilare. — Col. H E ×630.

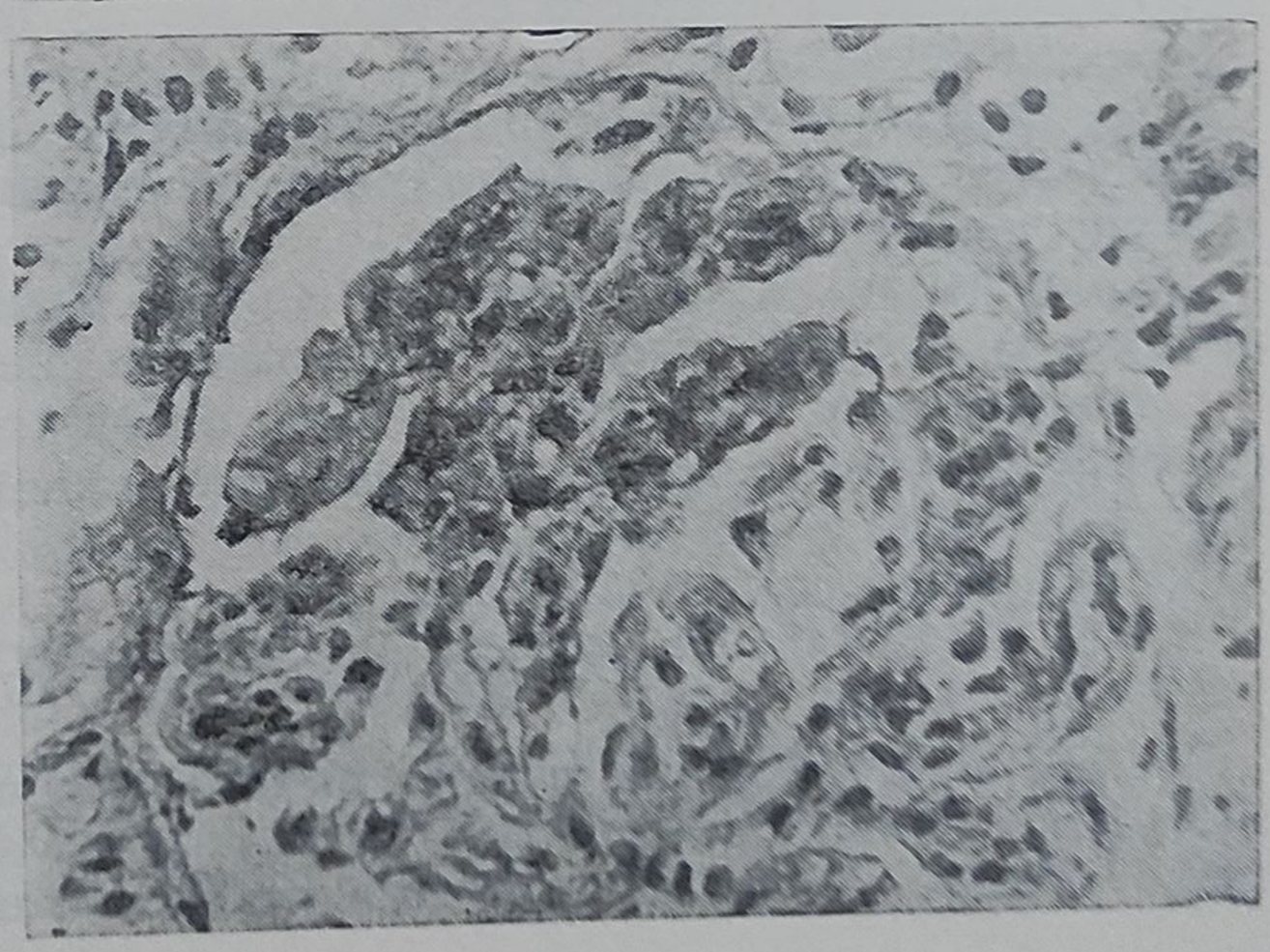


Fig. 85 — Nefropatie lupică cu îngroșări ale membranelor bazale capilare și tendința la lobulare ale anselor glomerulare. Col. H E ×280.

Natura leziunilor membranoide a fost studiată prin investigaţii imunochimice, demonstrîndu-se existenţa unui depozit de globuline la nivelul anselor capilare. Aceste depozite reprezintă IgG asociat cu o fracţiune $beta_1$-C al complementului. Imunoglobulinele sînt dispuse pe versantul

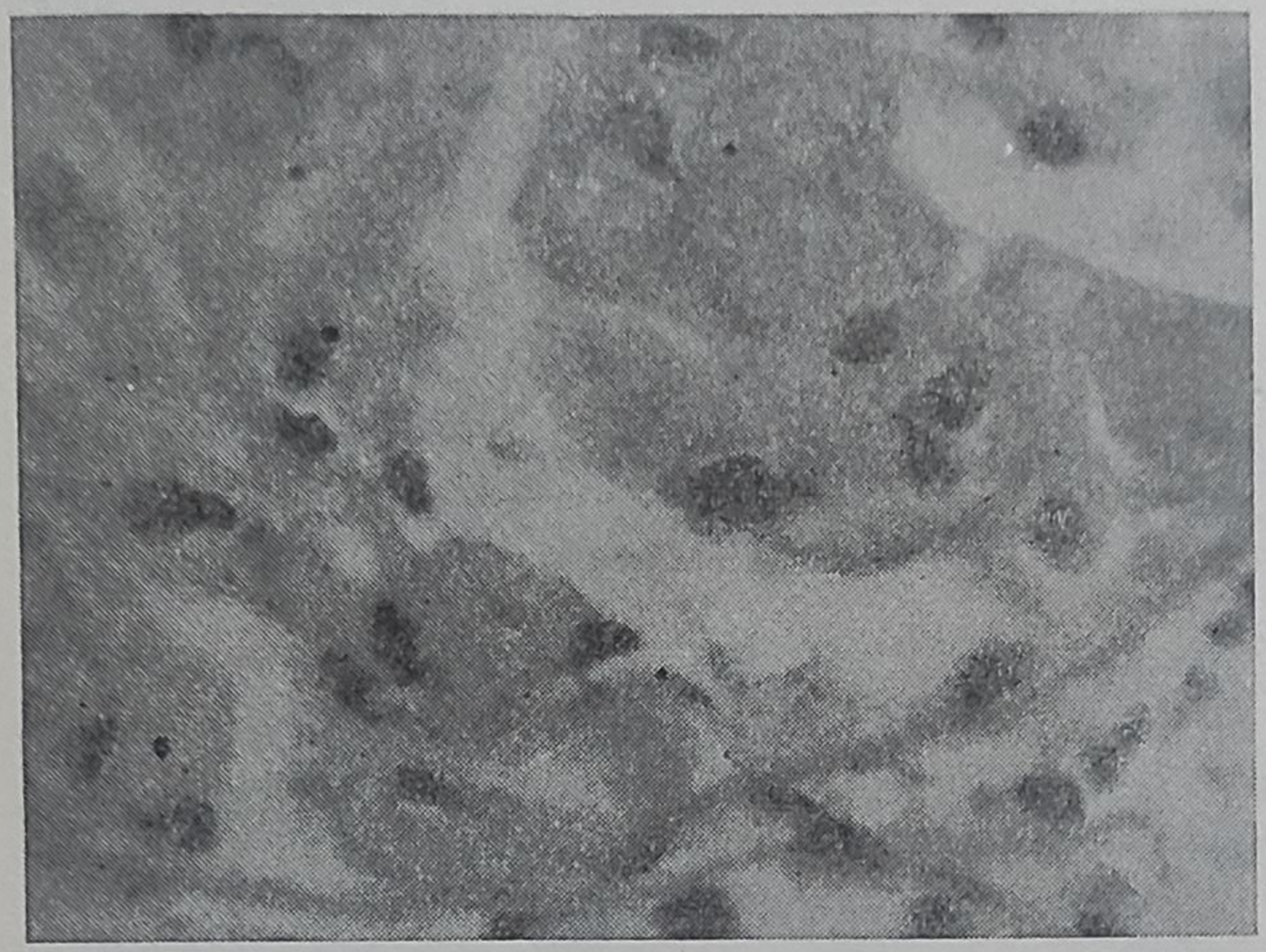


Fig. 86 — Nefropatie lupică cu necroze fibrinoide ale capilarelor glomerulare. — Col. H.E. ×630.

extern al membranei bazale, sub formă de depozite lineare, dar mai frecvent nodulare.

Tabloul clinico-biologic este dominat de:

a) *Simptomatologia clinico-biologică a sindromului nefrotic,* în care sedimentul urinar „telescopat" cu numeroase hematii, leucocite și cilindri, ridică suspiciunea de nefrită lupică, iar puncţia bioptică renală o confirmă.

b) *Simptomatologia clinico-biologică a L.E.D.* cu:

— manifestări cutanate: erupţie tegumentară chiar numai fugace și precizabilă numai în antecedente;

— subfebrilitate;

— sindromul biologic cu V.S.H. mărită, leucopenie cu neutrofilie normală, creșterea gama-globulinelor serice, evidenţierea celulelor L.E., prezenţa anticorpilor anti-D.N.A.

Diagnosticul, a cărui dificultate poate fi variabilă de la caz la caz, se bazează pe coroborarea datelor enumerate mai sus.

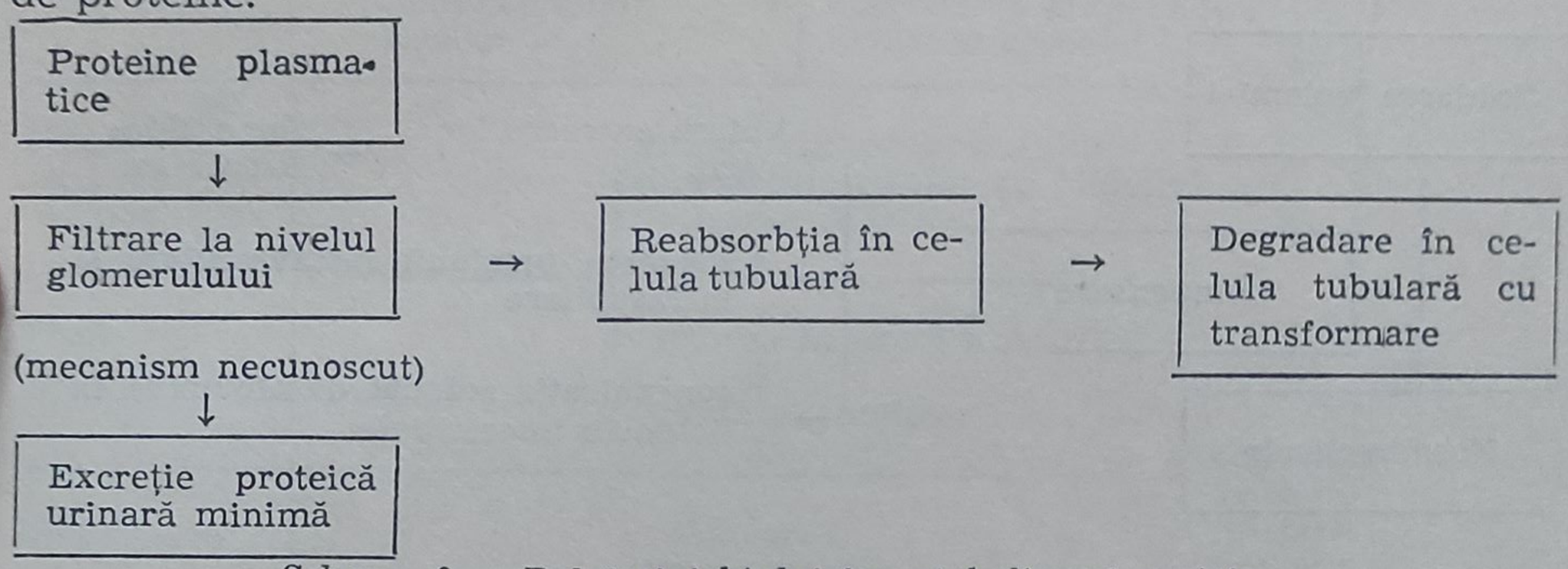
Evoluţia este variabilă, insuficienţa renală se poate instala fie rapid (în luni), fie apare după un timp îndelungat (ani).

FIZIOPATOLOGIA MANIFESTĂRILOR CLINICE ŞI UMORALE DIN SINDROMUL NEFROTIC

1. **Fiziopatologia tulburărilor metabolismului protidic.** În lumina cunoștinţelor actuale, se consideră că păstrarea valorilor normale a proteinelor plasmatice se datorește unui echilibru între anabolismul și cata-

bolismul acestora. Catabolismul proteinelor are loc la nivelul a 4 verigi: sistemul reticuloendotelial, ficat, tub digestiv și rinichi.

Rinichiul intervine în catabolismul proteic astfel (vezi schema 9), proteinele plasmatice (cu excepția fibrinogenului, IgM și beta-lipoproteinelor) străbat filtrul glomerular, traversînd membrana celulelor endoteliale, membrana bazală și membrana podocitară, printr-un mecanism insuficient elucidat. În acest fel, în urma filtrării glomerulare pe de o parte și alta a membranei filtrante se vor realiza concentrații egale de albumină, transferină, IgG și ceruloplasmină. Aceste fracțiuni proteice din urina primitivă vor fi reabsorbite la nivelul celulei tubulare printr-un proces de pinocitoză. Reabsorbția depinde atît de valoarea concentrației proteinelor în filtratul glomerular, cît și de valorile transportului maxim (Tm) tubular. Proteinele reabsorbite vor suferi în celula tubulară o transformare denumită conversie. Datorită acestui proces de reabsorbție și conversie tubulară, în urina definitivă vor fi eliminate numai cantități foarte mici de proteine.

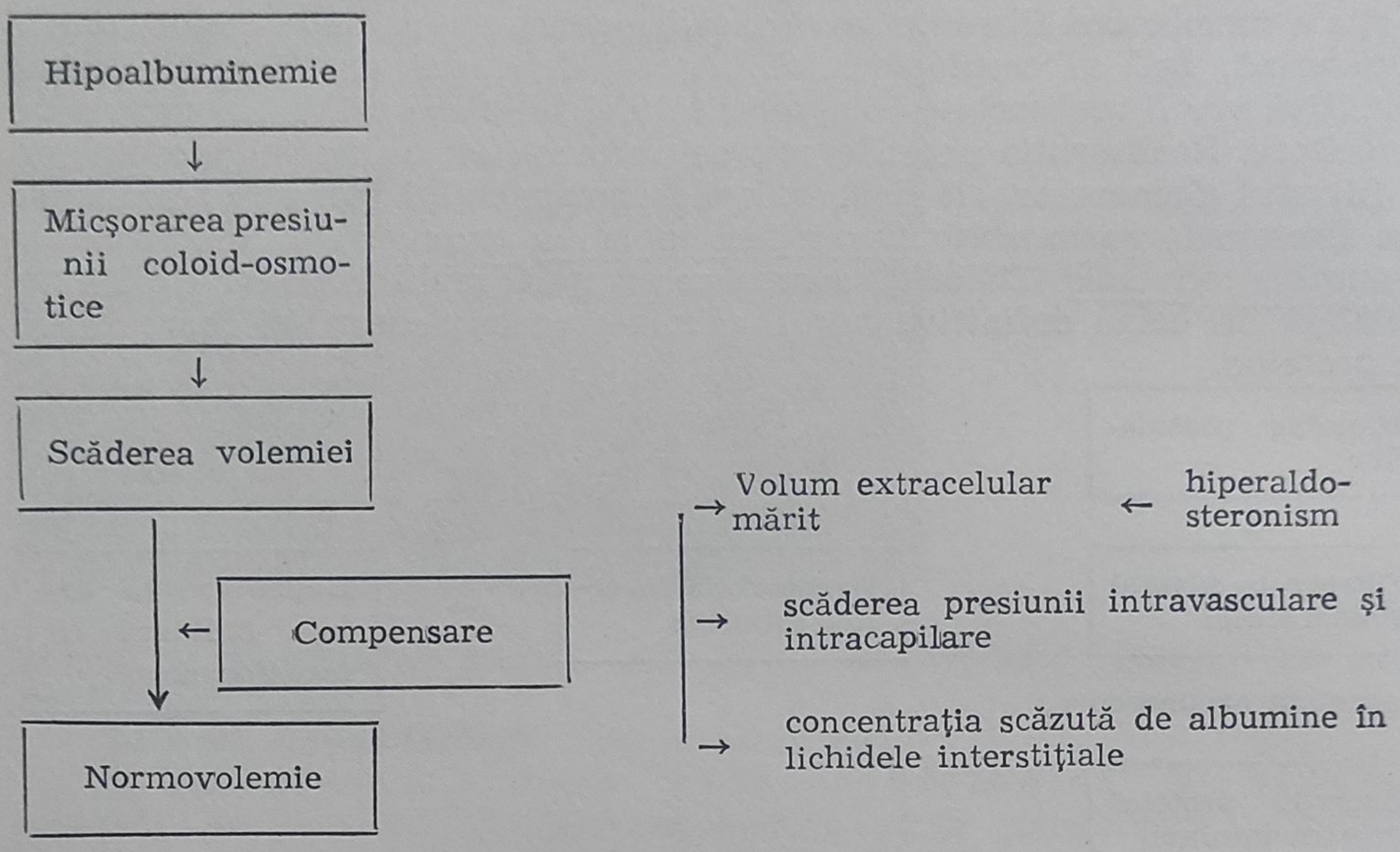


Schema 9 — Rolul rinichiului în catabolismul proteic.

La copilul cu sindrom nefrotic, prin alterarea filtrului glomerular, cantitatea de proteine filtrate este pe de o parte mai mare, pe de altă parte este străbătut și de proteinele cu greutate moleculară mare (fibrinogen, IgM și betalipoproteine). Prin procesul de reabsorbție tubulară, se încearcă să se facă față filtrării exagerate de proteine, mărindu-se rata reabsorbției. În unele cazuri de sindrom nefrotic la copil, reabsorbția albuminelor în 24 de ore poate depăși 100 g, la care se adaugă și restul fracțiunilor proteice. Cu toată rata de absorbție ridicată, se va produce o pierdere mare de proteine prin urină, pierdere care interesează și proteinele cu o greutate moleculară mare.

Deci în sindromul nefrotic se înregistrează un catabolism proteic crescut, afectînd mai ales albuminele, gammaglobulinele, transferina și ceruloplasmina. În explicarea cauzelor posibile ale hipercatabolismului proteic s-au incriminat: hipercorticismul, hipertiroidia, pierderea intestinală și cea renală de proteine. Cercetările nu au putut dovedi existența tulburărilor hormonale primare, evidențiind în același timp rolul aproape neglijabil al pierderilor gastrointestinale de proteină în sindromul nefrotic. Catabolismul proteic renal rămîne pe prim plan, fapt care a fost dovedit și experimental.

Catabolismul proteic mărit din sindromul nefrotic se însoţeşte de un anabolism mărit. Prin marcarea albuminei cu radioizotopi a putut fi dovedit anabolismul crescut al acesteia, dar fără să poată fi precizat mecanismul intim. De asemenea a fost dovedită mărirea sintezei IgG, ceea ce denotă un mecanism imunologic hiperactiv, fără să se poată preciza stimulii care influenţează producţia de gamaglobuline.



Schema 10 — Consecinţele hipoalbuminemiei în sindromul nefrotic.

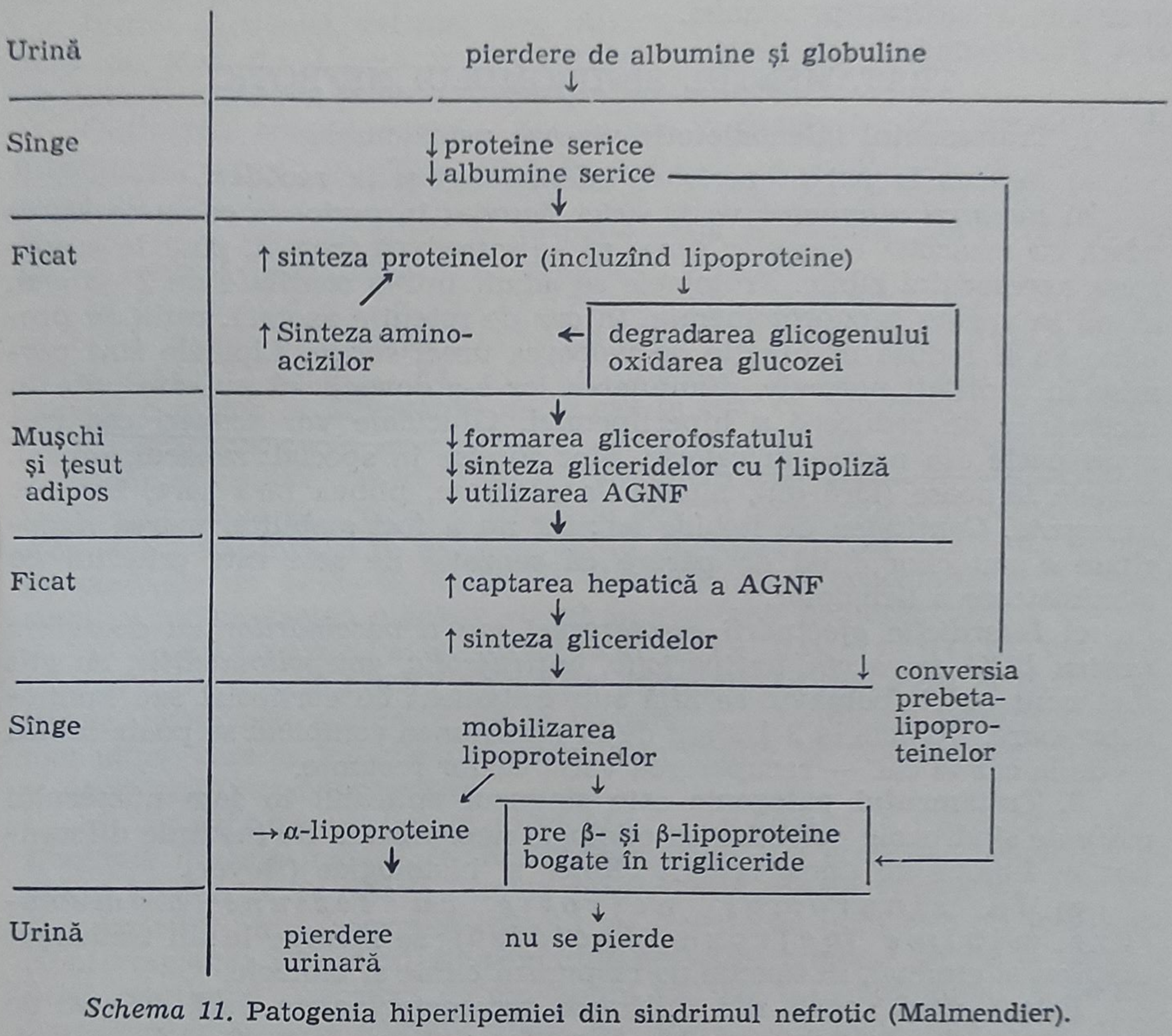
Alterarea metabolismului protidic din sindromul nefrotic are drept consecinţă o hipoalbuminemie (schema 10), care induce o scădere considerabilă a presiunii coloid-osmotice. Consecutiv ar trebui să se producă o scădere a volumului plasmatic, dar în marea majoritate a cazurilor de sindroame nefrotice nu se produce, volemia păstrîndu-se în limite normale datorită unor fenomene compensatorii prin:

— mărirea volumului extracelular prin hiperaldosteronism;
— scăderea presiunii intravasculare şi intracelulare;
— scăderea concentraţiei albuminei în lichidele interstiţiale.

2. **Fiziopatologia tulburărilor metabolismului lipidic.** Hiperlipemia caracteristică sindromului nefrotic este un rezultat al interrelaţiilor dintre metabolismul glucidic, lipidic şi protidic. Mecanismul intim al hiperlipidemiei nu a putut fi precis stabilit în ciuda numeroaselor cercetări clinice, experimentale şi de laborator.

Stadiul cunoştinţelor actuale privind perturbarea metabolismului lipidic poate fi astfel rezumat (Malmendier): creşterea sintezei proteice la nivelul ficatului, utilizarea crescută de glucoză pentru acoperirea nevoilor energetice, activitate lipolitică crescută la nivelul ţesutului adipos,

și al celui muscular, sinteză crescută de trigliceride datorită lipsei de glicerofosfat, participare minimă a acizilor grași la procesele oxidative și captarea lor crescută de către ficat, sinteză hepatică crescută de gliceride și colesterol, care ajung în sînge sub formă de lipoproteine și, în sfîrșit, tulburarea conversiunii prebetalipoproteinelor în condițiile hipoalbuminemiei (schema 11).



Schema 11. Patogenia hiperlipemiei din sindrimul nefrotic (Malmendier).

3. **Fiziopatologia edemului nefrotic.** Edemul din sindromul nefrotic are la bază mecanisme complexe, în cadrul căruia intervin (Zosin):

— Hipoproteinemia cu scăderea presiunii oncotice a plasmei. În acest sens, fapte de observație clinico-biologică au atestat corelația existentă între intensitatea edemelor și gradul scăderii albuminelor serice. Discordante par a fi însă două categorii de fapte: lipsa edemelor în analbuminemiile sau hipoalbuminemiile congenitale, precum și faptul că există sindroame nefrotice care sînt însoțite de edeme, fără însă a se înregistra și o scădere marcată a proteinelor serice.

— Hiperaldosteronismul secundar, a cărui consecință este creșterea reabsorbției tubulare de Na, care are drept consecință o creștere a reten-

ţiei de apă, cu mărirea volumului plasmatic. Hiperaldosteronismul secundar se produce în urma unui lung şir de reacţii, în care punctul de plecare îl are hipovolemia, al cărui rezultat este scăderea presiunii în arteriola aferentă a glomerulului; se declanşează astfel secreţia de renină care pune în mişcare reacţiile enzimatice care duc la formarea angiotensinei II. Aceasta stimulează secreţia de aldosteron la nivelul zonei glomerulare a corticosuprarenalei.

TRATAMENTUL SINDROMULUI NEFROTIC

1. **Tratamentul igienodietetic** vizează următoarele:

a) *Repaus la pat în perioada edematoasă şi în recăderi.*

b) *Regimul alimentar* va fi strict desodat în perioada edematoasă, ca odată cu resorbţia edemelor sarea să se introducă treptat, pînă la acoperirea necesarului zilnic. Proteinele se admit într-o cantitate de 2—3 g/zi, avînd în vedere hipoproteinemia. În caz de retenţie azotată, raţia de proteine va fi redusă în funcţie de valoarea ureei serice. Lipidele sînt permise în cantităţi normale, diminuarea lor s-a dovedit că nu este utilă în încercările de reducere a hiperlipemiei. Glucidele vor acoperi cea mai mare parte din necesarul caloric. Sînt admise în special: zahărul, orezul, pastele făinoase (fără ou), aluaturile nesărate, pîinea fără sare, fructele proaspete. Cantitatea de lichide admisă nu a fost stabilită, marea majoritate a autorilor fiind de părere că senzaţia de sete este criteriul de administrare a lichidelor.

c) *Interdicţia efectuării seroterapiei sau a vaccinărilor cu deosebire pentru BCG, trivaccin, antivariolic, antirujeolic, antipoliomielitic*, cu atît mai mult cu cît bolnavul se află sub tratament cu corticoizi sau imunodepresoare. De abia la 2 1/2 ani de la remisiunea completă se poate indica — de la caz la caz — recuperarea vaccinărilor restante.

2. **Tratamentul patogenic** este singurul aplicabil în faţa numărului mare de sindroame nefrotice cu etiologie neprecizată. Se instituie diferenţiat în funcţie de unele criterii clinice şi histologice (Royer).

a) *În sindromul nefrotic cu leziuni glomerulare minime (nefroza lipoidică)* se recurge la un tratament etapizat şi gradual, în funcţie de răspunsul clinic şi biologic.

Prima etapă constă din utilizarea indometacinei în doză de atac de 3 mg/kg/zi şi continuînd cu 2,5—2 mg/kg/zi timp de 3—6—12—18 luni. Indometacina se apreciază a fi eficace în 50% din sindroamele nefrotice cu leziuni glomerulare minime.

Lipsa de răspuns la această terapie implică utilizarea imunodepresoarelor. Se va da preferinţă clorambucilului, administrat în doză de 0,2 mg/kg/zi la care s-au raportat cele mai multe rezultate favorabile, cu minimum de efecte secundare. În lipsa sa se poate utiliza ciclofosfamida (3 mg/kg/24 h), care induce însă la copii numeroase efecte secundare nedorite sau 6-mercaptopurina (Purinetol) 1—3 mg/kg/zi, de eficienţă mai scăzută. Imuranul administrat în doză de 2,5—3 mg/kg/zi este cel mai puţin eficient, după cum arată lucrările colectivului de studiu internaţional condus de Abramowitz.

Durata administrării imunodepresoarelor este în medie de 6—12 luni.

Corticoterapia, utilizată mult în trecut, are azi indicații din ce în ce mai limitate, din cauza efectelor secundare tot mai numeroase.

Experiența personală — cu compararea atît a rezultatelor obținute prin drogurile imunodepresoare, cît și a efectelor secundare — a făcut să renunțăm aproape total la corticoterapie, rezervînd-o doar glomerulonefritei rapid progresive.

Dintre corticoizi, cel mai larg utilizat rămîne prednisonul, utilizat în doză de atac de 1,5—2 mg/kgcorp/24 h. Eficiența tratamentului este atestată de scăderea pînă la dispariția proteinuriei.

Obținerea acestui rezultat îndeamnă la începerea tratamentului de întreținere, care în principiu va avea o durată de 4—6 luni, cu reducerea dozei de prednison la jumătate din doza de atac. Se va administra jumătate din doza de atac zilnic în primele două săptămîni, după care se va face o terapie discontinuă (o zi tratament, o zi pauză).

b) *Sindroamele nefrotice cu leziuni de glomerulită membranoproliferativă sau glomerulită proliferativă endo- și extracapilară* beneficiază de un tratament complex și diferențiat de la caz la caz, cu asociația indometacină — imunodepresor sau indometacină — imunodepresor — heparină. Indometacina și imunodepresorul se vor administra în dozele și perioadele de timp amintite la sindromul nefrotic cu leziuni glomerulare minime. Heparina se va administra în doze de 6—10 mg/kg/zi în perfuzii endovenoase pe perioade de 4—6—8 săptămîni. Administrarea concomitentă a heparinei cu indometacina mărește riscul accidentelor hemoragipare.

c) *Sindroamele nefrotice prin glomerulită cu depozite extramembranoase* răspund cel mai greu la tratament. Royer recomandă abținerea de la tratament, comunicînd remisiuni mult mai numeroase la loturile netratate, comparativ cu cele tratate cu indometacin sau imunodepresoare.

d) *Sindroamele nefrotice infantile* sînt cert neinfluențate de tratamentul cu imunodepresoare sau corticoizi, evoluînd de obicei în decurs de cîteva luni la insuficiență renală și exitus.

Apariția unor frecvente infecții cu streptococ (mai ales cu localizare rinofaringiană) în cursul sindromului nefrotic, impune pe de o parte o bună profilaxie a acestora cu moldamin 600 000 U.I./săptămînă, pe de altă parte un tratament energic (dacă au apărut) cu penicilină G în doză de 1 200 000—1 600 000 U.I./zi. Aceste măsuri de precauție sînt importante întrucît infecțiile streptococice sînt capabile să agraveze mult evoluția sindromului nefrotic.

3. **Tratamentul simptomatic.**

a) *Tratamentul sindromului hidropigen* ridică uneori probleme dificil de soluționat, în special prin rezistența edemelor la diuretice. Au fost utilizate pînă în prezent o gamă largă de diuretice, dintre care amintim:

— *Hidroclorotiazida*, în doză de 1—4 mg/kgcorp/zi. S-a constatat că există o corelație între eliminarea Na urinar și eficiența clorotiazidei în reducerea edemelor. Cînd Na urinar este mai mare de 20 mEq/l și o fil-

trare glomerulară de peste 40—50 ml, bolnavul beneficiază de un efect diuretic bun. Administrarea medicamentului se va însoți de un aport suplimentar de K.

— *Furosemidul* în doză de 0,5—1 mg/kg/zi per os sau intravenos are o eficacitate mai mare, acțiunea sa fiind evidentă și atunci cînd diureza și natriureza sînt mai scăzute decît în situația de mai sus.

— *Aldactona* în doză de 15—25 mg/kg/zi s-a dovedit a fi eficace, chiar și atunci cînd natriureza a atins valori de 5—10 mEq/l.

În unele cazuri excepționale, cu hiperaldosteronism secundar grav, însoțit de oligoanurie și natriureză foarte scăzută, asocierea de *aldacton cu manitol 20%* și hidroclorotiazidă s-a dovedit eficace.

Perfuzia intravenoasă de albumină umană sau substituenți de plasmă (cu efectul lor de mărire a volemiei) pot fi eficiente în amorsarea răspunsului la diuretice.

b) *Tratamentul hipertensiunii arteriale.* Hipertensiunea arterială se întîlnește rar în cadrul sindromului nefrotic. Apariția ei reclamă instituirea unui tratament cu reserpină în doză de 0,07 mg/kg/zi sau hidralazină în doză de 1 mg/kg/zi.

c) *Insuficiența cardiacă* survenită în cadrul sindromului nefrotic necesită un tratament atent sub strictă supraveghere clinică și electrocardiografică cu Lanatosid C.

Sindroamele nefrotice secundare ridică uneori probleme particulare de tratament, pe care le vom aminti pe scurt:

— *amiloidoza:*	— tratamentul bolii care o generează; — contraindicație absolută a corticoterapiei;
— *L.E.D.:*	— antimalarice de sinteză asociate cu indometacină;
— *diabet:*	— echilibrarea diabetului; — *Rauwolfia serpentina* în H.T.A.; — contraindicație pentru corticoterapie;
— *nefropatii cronice:*	— imunodepresoare;
— *tromboza venelor renale:*	— anticoagulante; — fibrinolitice;
— *insuficiența cardiacă:*	— tonicardiac;
— *purpura reumatoidă:*	— corticoterapie și/sau imunodepresoare;
— *metale toxice:*	— chelatori;
— *lues congenital:*	— penicilină.

IV. GLOMERULONEFRITELE CRONICE

Glomerulonefritele cronice constituie o afectare glomerulară difuză și bilaterală, de ordin morfologic și funcțional, cu evoluție îndelungată, ce antrenează o insuficiență renală cronică.

În această accepțiune, în cadrul glomerulonefritelor cronice sînt cuprinse:

1. *G.N.C. poststreptococice*
2. *G.N.C. primitive înglobînd următoarele forme anatomopatologice:*
   — *G.N.C. cu leziuni glomerulare minime*
   — *G.N.C. membranoase*
   — *G.N.C. proliferative*
   — *G.N.C. focale*
   — *G.N.C. ereditare — sindrom Alport.*
3. *G.N.C. secundare unor boli generale:*
   — Glomeruloscleroza diabetică
   — Glomerulonefroza amiloidică
   — Glomerulonefrita lupică.

A. GLOMERULONEFRITA CRONICĂ POSTSTREPTOCOCICĂ

G.N.C. poststreptococică reprezintă forma de glomerulonefrită difuză acută, survenită după o infecție cu streptococ și în care procesul de inflamație glomerulară are o evoluție cronică. Ca o consecință, se instalează o insuficiență renală progresivă, ducînd la exitus într-un interval ce poate varia de la 2—40 ani.

Etiopatogenie. Glomerulonefrita cronică poststreptococică recunoaște aceleași cauze și mecanisme ca și glomerulonefrita acută difuză. Nu s-a reușit însă să se stabilească cu precizie cauzele favorizante și mecanismele care duc la cronicizarea procesului acut.

Anatomie patologică. Rinichii sînt micșorați uniform și simetric, ajungînd frecvent la o greutate mai mică decît 1/2 din cea normală. Suprafața organului este fin granulară. Forma rinichilor este puțin modificată în cursul glomerulonefritei cronice. Pe suprafața de secțiune corticala este mult îngustată, ajungînd în cazuri extreme la dimensiuni de 1 mm. Culoarea pe secțiune, cenușiu-albicioasă uniformă. Striațiile vasculare din corticală și delimitarea dintre medulară și corticală sînt rău vizibile, piramidele palide.

Caliciul și bazinetul sînt normale, dar par disproporționat de mari.

Morfologic, în cursul G.N.C., se realizează distrugeri ireversibile ale nefronilor prin leziuni primare glomerulare și atrofii tubulare corespunzătoare.

Histologic, în G.N.C. se întîlnește o gamă foarte largă de leziuni glomerulare, practic toate aspectele intermediare posibile între glomeruli cvasinormali și glomeruli cu scleroză și hialinizare completă (fig. 87). În nefronii cu glomerulii sclerozați se produc atrofii tubulare cu remanieri interstițiale și vasculare asociate.

În formele incipiente ale G.N.C leziunile glomerulare sînt de tipul unor scleroze sistematizate, realizînd aspectele numite de glomerulită lobulară (fig. 88). Se pot întîlni scleroze nesistematizate de intensitate inegală de la un lob la altul (fig. 89) sau leziuni de tip membranos, cu predominanța îngroșării pereților capilari. Periglomerular frecvent apar infiltrate de tip limfoplasmocitar.

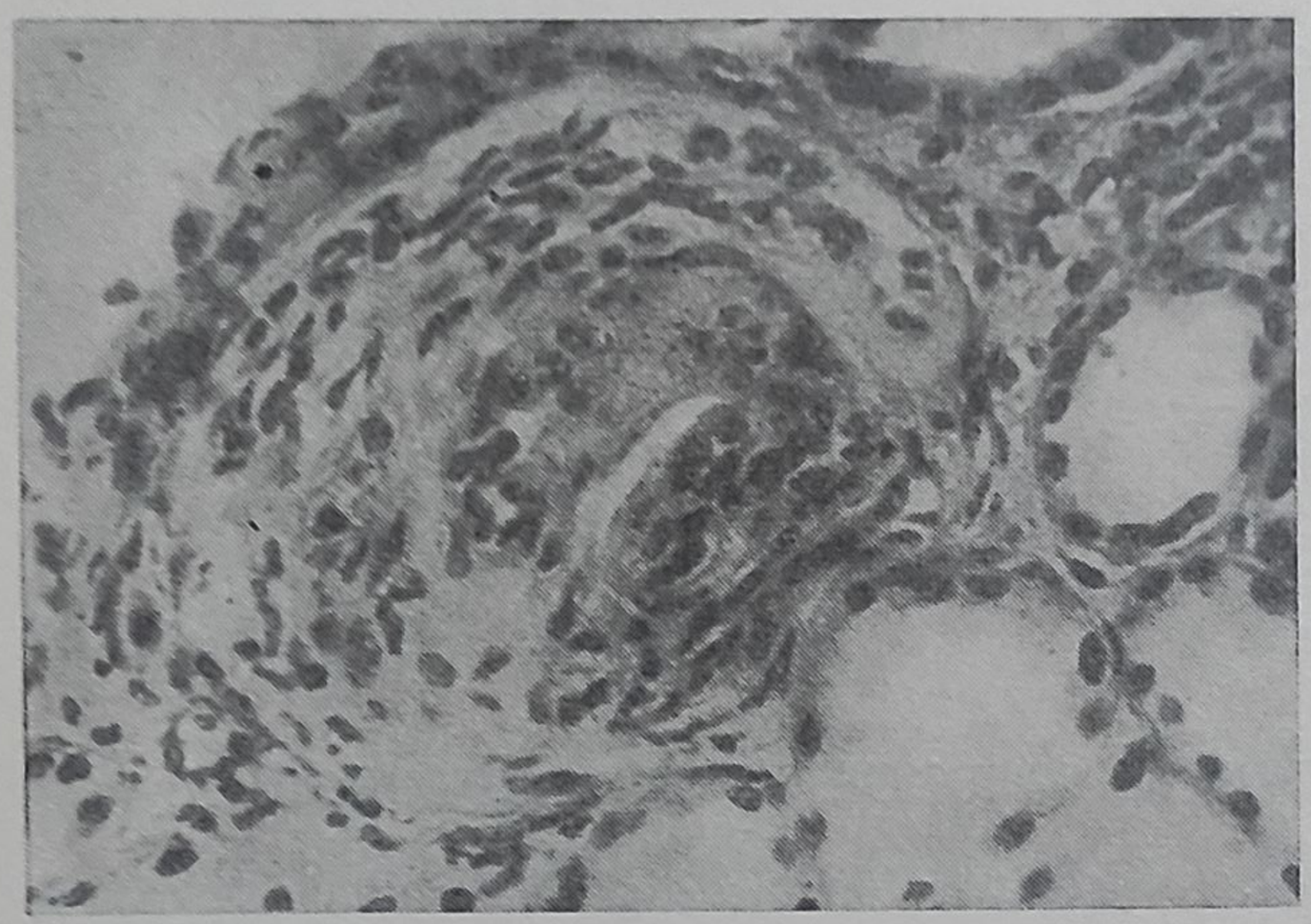


Fig. 87 — G N C cu scleroză glomerulară, dilatații tubulare, fibroză interstițială. — Col. H E ×280.

Epiteliul tubular îmbracă aspecte de atrofie sau hipertrofie compensatoare. Fibrozele au la început o dispoziție perivasculară, de unde se extind în zonele de atrofie tubulară.

Arteriolele au intima îngroșată, fibrozată și hialinizată, frecvent apar dedublații ale laminei elastice interne și fibroze ale mediei (fig. 90).

Necroze ale arterelor renale au fost semnalate la bolnavii unde faza terminală a bolii s-a caracterizat printr-o hipertensiune „accelerată" sau „malignă".

Kissane consideră că G.N.C. sînt responsabile în al doilea rînd (după pielonefrita cronică) de hipertensiunile maligne ale copilului.

Simptomatologie clinică. În tabloul clinic al G.N.C. poststreptococice, după manifestările din stadiul de glomerulonefrită acută, urmează o perioadă de latență, asimptomatică din punct de vedere clinico-biologic. Treptat se înregistrează o serie de simptome clinice și biologice, realizînd faza intermediară a bolii, urmată de faza terminală, în care domină semnele de insuficiență renală cronică decompensată.

Simptomele subiective pot să fie mai mult sau mai puțin supărătoare, constînd din: oboseală, cefalee, paloare, amețeli, indispoziție, apetit diminuat sau capricios, dureri lombare.

Edemele pot fi masive în forma nefrotică a G.N.C. sau discrete în puseul acut de glomerulonefrită cronică.

Sindromul urinar este prezent de la început, depistarea precoce fiind deosebit de importantă. Hematuria îmbracă de cele mai multe ori forma microscopică, dar fiecare puseu de acutizare se însoțește de o exacerbare

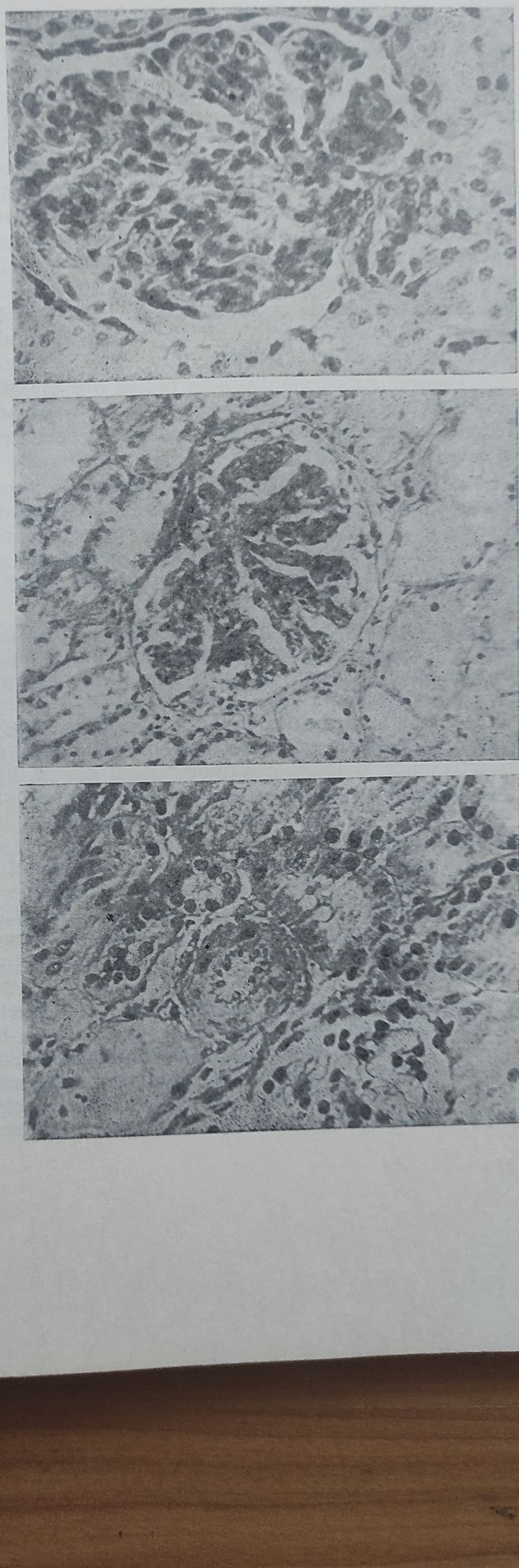


Fig. 88 — G N C cu glomerulonefrită lobulară. Col. H E ×280.

Fig. 89 — G N C cu scleroze nesistematizate la nivelul lobilor glomerulari. — Col. H E ×140.

Fig. 90 — G N C cu fibroze şi hialinizări ale laminei elastice interne. — Col. H E ×280.

a hematuriei cu evidenţierea ei macroscopică. Proteinuria este un semn patognomonic în G.N.C., absenţa ei permite excluderea afecţiunii. În general ea are valori de 0,5—2 g ‰, dar în forma nefrotică poate ajunge la 5—15 g ‰. Alături de hematurie şi proteinurie, sindromul urinar poate fi adesea completat de prezenţa cilindrilor, dintre care cei hematici certifică originea glomerulară a hematuriei.

Hematuria şi proteinuria constituie singurele semne din perioada de latenţă a G.N.C., fapt pentru care urmărirea lor permite a se trage concluzii privind tendinţa de stabilizare sau de evoluţie a afecţiunii.

Hipertensiunea arterială poate să întregească tabloul clinic al bolii, apărînd îndeobşte atunci cînd afecţiunea a ajuns la un anumit grad de I.R.C.

Hipertensiunea arterială din G.N.C. se însoţeşte de tot cortegiul simptomatic al hipertensiunii ca: oboseală, cefalee, acufene, fosfene, modificări de fund de ochi.

Probele funcţionale renale indică o scădere netă şi progresivă a *clearance*-urilor glomerulare ca, pe măsura progresării afecţiunii, să se asocieze şi semne de insuficienţă tubulară (concentrare deficitară, reabsorbţie şi secreţie tubulară).

Diagnostic pozitiv. Poate fi afirmat în faţa unui tablou care întruneşte: antecedente de glomerulonefrită acută de etiologie streptococică; semne subiective fără semnificaţie patognomonică (astenie, paloare, cefalee); sindrom urinar (proteinurie, hematurie microscopică, cilindrurie); alterarea treptată şi progresivă a probelor funcţionale renale: leziuni anatomopatologice caracteristice.

Forme clinice. Formele clinice ale G.N.C. poststreptococice au fost individualizate în funcţie de semnul clinic dominant (forma nefrotică sau hipertensivă), precum şi după rapiditatea evoluţiei (forme rapid evolutive şi forme cu evoluţie lentă).

— Forma nefrotică îmbracă simptomatologia clinico-biologică a sindromului nefrotic, de care se deosebeşte însă prin prezenţa hematuriei microscopice, precum şi a unor leziuni glomerulare importante, cu semne şi sechele de proliferare endo- şi extracapilare şi modificări ale membranei bazale. Evoluţia se face în puseuri, ducînd la insuficienţă renală terminală în 5—10 ani.

— Forma hipertensivă, în care simptomul dominant este creşterea T.A. sistolice şi diastolice şi care se însoţeşte de cefalee, fosfene, acufene, oboseală, proteinurie (1—2 g‰), hematurie, cilindrurie, reducere moderată a funcţiilor renale. Evoluţia se face cu creşterea valorilor tensiunii arteriale, ceea ce antrenează o reducere funcţională renală cu caracter progresiv.

Controlul dietetic şi medicamentos a creşterii tensiunii arteriale duce la întîrzierea instalării fazei terminale a insuficienţei renale.

— Forma rapid-evolutivă, se instalează cu sau fără perioadă de ameliorare după o G.N.C. gravă. Clinic, domină anemia, astenia, paloarea şi hipertensiunea, la care se asociază oliguria, proteinuria marcată, hematuria, retenţia azotată crescută. Rinichii nu depăşesc macroscopic dimen-

siunile normale, dar histologic frapează pe de o parte caracterul difuz şi acut al inflamaţiei glomerulare, iar pe de altă parte predominenţa leziunilor de proliferare extracapilară.

— Forma cu evoluţie lentă se caracterizează atît printr-o sărăcie în semne clinice de boală, cît şi printr-o evoluţie de lungă durată. Proteinuria rămîne mult timp singurul semn care poate orienta spre perpetuarea suferinţei renale, în asociere sau nu cu hematurie şi cilindrurie. Probele funcţionale renale rămîn mult timp normale, apoi se alterează treptat.

Histopatologic se caracterizează prin coexistenţa concomitentă a leziunilor distructive cu cele de hipertrofie compensatorie, interesînd în mod difuz glomerulii, mai rar îmbrăcînd forma de glomerulită focală.

Indiferent de caracterul difuz sau focal al glomerulitei, leziunile cuprind:

— preponderent glomerulul, cu proliferări endo- şi extracapilare, sinechii capsulo-glomerulare, hialinizări şi fibroză;

— sectorul tubular şi interstiţial cu leziuni distrofice ale celulelor tubulare, moderat infiltrat interstiţial;

— absenţa leziunilor vasculare.

Bolnavii pot duce o viaţă normală mulţi ani, unii dintre ei pot să se vindece, dar marea majoritate evoluează lent, în timp, spre insuficienţă renală cronică.

Diagnostic diferenţial. Ridică în marea majoritate probleme dificil de soluţionat pe tot parcursul evoluţiei G.N.C. poststreptococice. Se impune diferenţierea între:

— G.N.C. poststreptococică şi formele prelungite de G.N.A., a căror vindecare se face în decurs de ani. Teoretic, pentru cronicizare pledează persistenţa sau reapariţia H.T.A. în contextul proteinuriei, asociată cu hematurie. Practic, aceste delimitări nu se pot face întotdeauna, motiv pentru care se recurge adesea la puncţie bioptică renală.

— G.N.C. în puseu acut se diferenţiază de G.N.A. pe baza precizării anamnestice de suferinţă glomerulară în antecedente.

— Diferenţierea de proteinuriile permanente izolate, necesită examen histopatologic prin puncţie bioptică renală.

— Diferenţierea G.N.C. poststreptococică de G.N.C. primitive se izbesc de mari dificultăţi. Întrucît atitudinea terapeutică în ambele cazuri este identică, precizarea nu implică o necesitate stringentă.

— G.N.C. poststreptococică, se poate diferenţia de G.N.C. secundară pe baza antecedentelor de G.N.A. streptococică şi pe absenţa simptomatologiei clinico-biologice de boală generală cu interesare renală.

— Hematuria izolată ca singur semn al unei G.N.C. poststreptococice trebuie diferenţiată de alte cauze a hematuriilor ca: uropatii, tuberculoză, litiază, inflamaţii, tumori, diateze hemoragipare etc. Atunci cînd diferenţierea nu se poate face, examenul histopatologic este tranşant.

— G.N.C. poststreptococică în forma nefrotică va fi diferenţiată de nefroza lipoidică şi de sindromul nefrotic secundar. Tabloul clinico-biologic la care se asociază uneori puncţia bioptică renală pot fi edificatoare.

Tratament. 1. *Tratamentul profilactic* vizează: prevenirea infecţiilor streptococice sau tratamentul lor energic în cazul în care au apărut; evitarea vaccinărilor şi seroprofilaxiei; evitarea medicaţiei cu potenţial toxico-alergic; asanarea focarelor infecţioase.

2. *Tratamentul curativ* recunoaşte:

a) *Tratament igienodietetic* care constă din:

— evitarea eforturilor fizice mari sau a celor de lungă durată;
— instituirea unui repaus zilnic suplimentar de 2—3 ore;
— regim alimentar din care să se excludă alimentele alergizante. În caz de sindrom nefrotic sau H.T.A. regimul alimentar va fi desodat. Se reduc proteinele în caz de retenţie azotată.

b) *Tratament patogenic* care include:

— *medicaţie antitrombotică* şi antiexsudativă cu scopul de a împiedica procesele de coagulare intraglomerulară cronică. În acest sens a fost propusă indometacina în doză de 2,5—3 mg/kg/zi, aspirina în doză de 0,10 g/an/zi sau persantinul în doză de 5 mg/kg timp de 6—12—24 luni, sub permanent control clinic, biologic şi histologic;
— *medicaţie imunodepresoare*, la care se recurge:
- de la început, alături de medicaţia antitrombotică şi antiexsudativă, cînd mecanismul imunoalergic este dovedit de scăderea complementului seric şi imunofluorescenţă pozitivă;
- după un tratament de probă de $1^1/_2$ luni pînă la 2 luni, cu medicaţie antitrombotică şi antiinflamatorie, ce nu şi-a dovedit eficienţa (clinic, biologic, histologic).

Ca medicaţie imunodepresoare se preferă Clorambucilul în doză de 0,2 mg/kg/zi. În lipsa acestuia se poate utiliza unul din următoarele droguri: ciclofosfamida în doză de 2—5 mg/kg/zi, metotrexatul în doză de 2,5—5 mg/kg/zi, purinetolul 2,5—5 mg/kg/zi sau imuranul 3 mg/kg/zi. Durata tratamentului va fi de 6—12 luni;

— *corticoterapia* utilizată azi din ce în ce mai rar îşi găseşte indicaţii în unele forme de glomerulonefrite cronice cu sindrom nefrotic.

Hipertensiunea arterială necesită administrare de hidrazinoftalazină în doză de 1 mg/kg/zi sau Rauwolfia în doză de 0,07 mg/kg/zi, al căror efect este potenţat de diuretice.

B. GLOMERULONEFRITELE CRONICE PRIMITIVE

Poartă această denumire întrucît agentul etiologic nu poate fi evidenţiat.

Histopatologic, pot îmbrăca mai multe aspecte ca: G.N.C. cu leziuni glomerulare minime; G.N.C. membranoase cu variantele: glomerulită extramembranoasă, glomerulită membranoasă; G.N.C. proliferative cu formele: glomerulită proliferativă endocapilară, glomerulită proliferativă intercapilară, glomerulită membrano-proliferativă; G.N.C. focale; G.N.C. ereditare (sindrom Alport).

Particularităţile histopatologice au fost descrise în cadrul sindromului nefrotic.

Clinic, glomerulonefritele cronice primitive prezintă (cu mici diferenţe de nuanţe) aceeaşi simptomatologie cu cea din glomerulonefrita cronică poststreptococică.

Tratamentul se face diferenţiat, în funcţie de forma histopatologică, după cum a fost arătat la sindromul nefrotic.

Sindromul Alport, constituind o unitate nosologică particulară, cu unele caractere definitorii, va fi descris aparte.

SINDROMUL ALPORT
(Nefropatia familială hematurică cu surditate)

Etiologie. Afecţiunea se datoreşte unei genopatii, îmbrăcînd un caracter familial, cu mod de transmitere dominant, influenţat de sex, în cadrul căruia sexul masculin prezintă forme mai severe de boală faţă de sexul feminin.

Simptomatologie clinică. Debutul afecţiunii se situează adesea în prima copilărie, uneori la vîrsta de sugar prin hematurie macroscopică, mai rar prin proteinurie fără hematurie.

În perioada de stare, tabloul clinic complet se caracterizează prin:

● *Semne renale* cu:

— Hematurie (simptom dominant) de tip macroscopic, survenind adesea în pusee, a căror apariţie este favorizată de infecţiile intercurente. Între puseele de hematurie macroscopică, cercetarea sedimentului urinar evidenţiază prezenţa unei hematurii microscopice.

— Leucociturie semnificativă, care însoţeşte, de obicei, o infecţie renală.

— Proteinurie, care constituie un simptom asociat adesea hematuriei. Mai rar, proteinuria este izolată.

— Probele funcţionale renale, normale la început, se alterează treptat, pe măsura evoluţiei bolii. Semnul cel mai precoce de atingere funcţională este alterarea puterii de concentrare a rinichiului.

● *Surditatea* (simptom inconstant) poate lipsi la unele generaţii, îmbracă în cazul existenţei sale următoarele caractere:

— este de tip neurogen prin lezarea nervului optic sau organului Corti;

— atinge electiv frecvenţele cuprinse între 2 048 şi 4 096;

— este adeseori asimetrică;

— afectează mai frecvent sexul masculin.

● *Anomalii oculare congenitale*, ce pot îmbrăca diverse forme, dar cel mai frecvent cataractă posterioară şi sferofockie.

Diagnostic. Stabilirea diagnosticului întîmpină dificultăţi de grad diferit. Pentru susţinerea diagnosticului pozitiv este necesar ca alături de simptomatologia clinică enunţată, să se evidenţieze şi caracterul familial al afecţiunii.

Diagnostic diferenţial 1. Se face cu *alte forme de nefropatii cu caracter familial, în care simptomul dominant* este reprezentat de hematurie ca:

— Polikistoza renală, avînd comun cu sindromul Alport caracterul familial dominant, la care se asociază hematuria. Se diferenţiază prin precizarea palpatorie a unui rinichi de volum mărit şi imagini urografice caracteristice. Auzul este normal.

— Hemoglobinopatiile, în care hematuria macroscopică evoluează în pusee, dar studiul electroforetic al hemoglobinei evidenţiază hemoglobina patologică.

— Cistinuria (lizinuria familială) care prin calculul adeseori greu evidenţiabil produce hematurie. Precizarea este adusă de cromatografia acizilor aminaţi urinari.

— Anomaliile ereditare ale crazei sanguine şi, în mod special, boala Willebrand, care antrenează adeseori hematurie. Precizarea este dată de alterarea factorilor de crază sanguină.

2. Cu *unele afecţiuni renale, în care simptomele dominante sînt hematuria şi proteinuria* ca: tuberculoza renală, tumorile renale, malformaţiile renale, litiaza renală, caliceo-papilita, glomerulonefrita acută, glomerulopatiile din lupusul eritematos diseminat şi din purpura reumatoidă.

Diferenţierea sindromului Alport de aceste entităţi este relativ uşoară, pe baza urografiei intravenoase şi a absenţei afectării familiale.

3. Cu *hematuria de origine vezicală, cauzată de uretrotrigonită, calculoză vezicală, tumori vezicale* şi în care cistoscopia evidenţiază afecţiunea cauzală.

Evoluţie. Îmbracă aspecte foarte variate în funcţie de sex şi de familie. Evoluţia spre insuficienţa renală este regulă, ea avînd loc într-un timp mai mult sau mai puţin îndelungat.

Tratament. Lipsa unui tratament electiv şi eficace obligă la instituirea unui tratament igienodietetic şi medicamentos comun tuturor formelor de glomerulopatie.

C. GLOMERULONEFRITELE CRONICE SECUNDARE

Glomerulonefritele cronice secundare reprezintă afectarea morfologică şi funcţională a glomerulului în cursul unor boli generale. Dintre acestea, cele mai frecvente la vîrsta copilăriei sînt: glomeruloscleroza diabetică, glomerulonefrita amiloidă şi glomerulonefrita lupică.

1. GLOMERULOSCLEROZA DIABETICĂ

Sinonime: glomerulopatia diabetică, glomerulosclerohialinoza intercapilară Kimmelstiel şi Wilson.

Etiologie. Atingerea rinichiului în cursul diabetului zaharat este un fapt bine precizat. Ea poate îmbrăca mai multe forme clinico-morfologice şi funcţionale ca:

— tulburări funcţionale legate de o comă diabetică;

— afectări infecţioase de tip pielonefritic;

— afectări vasculare de tip aterosclerotic şi arterio-sclerotic în cadrul angiopatiei diabetice;

— glomerulosclerozа diabetică.

În cele ce urmează se va expune glomerulosclerozа întîlnită la diabeticii la care afecţiunea evoluează de peste 10 ani.

Patogenie. Mecanismul de producere a glomerulosclerozei nu este cunoscut. Este cert că hiperglicemia joacă rolul esenţial în geneza modificărilor histopatologice (dovezi clinice şi experimentale), dar la apariţia leziunilor contribuie şi alterările metabolismului lipidelor şi mucopolizaharidelor. Nu se cunoaşte însă mecanismul intim prin care aceste tulburări duc la instalarea glomerulosclerozei.

Anatomie patologică. Leziunile principale interesează în egală măsură atît glomerulul cît şi arteriolele, fără să fie însă ocolite nici tubii şi interstiţiul renal.

La nivelul glomerulului renal, leziunile histopatologice de bază, considerate patognomonice, sînt nodulii de formă rotunjită, alcătuiţi din material omogen eozinofil. Ei sînt dispuşi în spaţiile intercapilare. Suprafaţa internă a membranei bazale glomerulare este tapetată de un material hialin. Alături de aceşti noduli se întîlnesc şi leziuni de tip exsudativ, reprezentate de formaţiuni semilunare de aspect omogen care histochimic s-au dovedit a fi fibrină. Semilunele sînt dispuse între capilarele glomerulare, precum şi între capilare şi epiteliul capsular. Toate aceste modificări întîlnite la nivel glomerular duc în ultimă instanţă la hialinizarea completă a glomerulului.

Leziunile arteriolare consistă dintr-un proces de hialinoză, produs consecutiv depunerii unui material hialin în subintimă. Aceasta duce la îngroşarea pereţilor arteriolari şi la strîmtarea lumenului lor.

Tubii sînt afectaţi în mod secundar, mai ales în porţiunea lor proximală, sub forma unor vacuolizări celulare, depuneri de picături de grăsime sau glicogen.

Interstiţiul renal este sediul unui proces infiltrativ celular tip inflamator, precum şi unei fibrozări.

Este important să semnalăm că modificările histopatologice sînt prezente la numeroşi diabetici, chiar şi în afara unei simptomatologii clinice şi biologice de afectare renală.

Simptomatologie clinică. Simptomatologia clinică a glomerulosclerozei diabetice se înmănunchează cu cea a diabetului zaharat. Specifice însă glomerulosclerozei sînt:

— modificările diurezei constînd din poliurie (legat de diureza osmotică prin glicozurie sau de insuficienţa renală cronică) sau oligurie (sindrom nefrotic, deshidratare);

— hipertensiunea arterială constantă în momentul în care rinichiul a atins un anumit grad de deficit funcţional;

— edemele, avînd toate caracterele edemelor renale (albe, moi, pufoase, nedureroase, lasă godeu) pot fi prezente la unii bolnavi; ele sînt deosebit de pronunţate la cazurile care evoluează cu sindrom nefrotic.

Examenele paraclinice evidenţiază în urină proteinurie, în medie de 4—5 g/24 h, mai rar atinge valori în jur de 10 g/zi sau peste această valoare. Sedimentul este adesea bogat în leucocite, cilindri şi corpi birefringenţi şi rar în hematii.

Explorarea funcţiilor renale relevă în prima etapă o funcţionalitate normală şi numai după o perioadă de evoluţie se constată o scădere a capacităţii de contracţie, o diminuare a filtratului glomerular şi mai puţin a fluxului plasmatic renal.

Examenul fundului de ochi permite precizarea unor leziuni de retinopatie diabetică, prezente în formele avansate de boală. Se consideră că există o strînsă corelaţie de proporţionalitate între intensitatea leziunilor oculare şi cele renale.

Diagnostic. Prezenţa simptomatologiei clinico-biologice enunţate mai sus, în contextul unui diabet care evoluează de mai mulţi ani, orientează diagnosticul.

Diferenţierea glomerulosclerozei se va face faţă de celelalte modalităţi clinico-morfologice şi funcţionale de afectare renală din cursul diabetului zaharat.

Complicaţii. Complicaţiile ce pot apărea în cursul glomerulosclerozei din diabetul zaharat sînt: pielonefrita cronică, în cursul căreia se poate dezvolta o necroză a papilelor renale, hemoragii cerebrale şi retiniene.

Evoluţie. Prognostic. Glomeruloscleroza diabetică evoluează invariabil, într-un timp mai scurt sau mai îndelungat, spre insuficienţă renală cronică cu uremie terminală. Din această cauză, chiar în condiţiile unui tratament corect al diabetului, instalarea glomerulosclerozei are un prognostic rezervat.

Tratament. Tratamentul glomerulosclerozei diabetice este dezarmant prin ineficienţa sa.

Obiectivul cel mai de seamă constă în tratamentul dietetic şi medicamentos cît mai corect al diabetului, prin aceasta amînîndu-se cît mai mult posibil instalarea glomerulosclerozei diabetice.

Întrucît în formele cu sindrom nefrotic, corticoterapia este contraindicată iar imunodepresoarele nu sînt eficiente, tratamentul glomerulosclerozei se reduce la un tratament simptomatic. Edemele pot fi combătute cu Aldactonă sau acid etacrinic, diuretice care nu influenţează glicoreglarea (şi aşa tulburată).

Infecţia urinară se tratează în funcţie de tipul de germene incriminat şi de sensibilitatea sa la antibiotice. Din păcate, caracterul trenant al acestor infecţii, cu răspunsul adesea insuficient la chimioterapice, la care se adaugă insuficienţa renală apărută, ridică probleme foarte greu de soluţionat. Se vor da preferinţă ampicilinei, negramului, nitrofurantoinei, cloramfenicolului şi garamicinei.

Apariţia insuficienţei renale în contextul diabetului zaharat impune instituirea unui regim diabetic adaptat fiecărui bolnav în parte, care se izbeşte de greutatea respectării restricţiei glucidice şi lipidice pentru diabetul zaharat şi a celei protidice pentru insuficienţa renală.

2. GLOMERULONEFRITA AMILOIDĂ

Glomerulonefrita amiloidă este afecţiunea caracterizată prin prezenţa în parenchimul renal a unor depozite de substanţă amorfă, eozinofilă, care are tendinţa la extindere şi distrugerea rinichiului. Substanţa a primit denumirea de amiloid, întrucît prezintă unele proprietăţi tinctoriale identice amidonului.

Amiloidoza renală apare în imensa majoritate a cazurilor în cadrul amiloidozei pluriviscerale.

Etiologie. Etiologia amiloidozei nu a fost pe deplin precizată. În funcţie de circumstanţele de apariţie se pot distinge:

— amiloidoza secundară survenită în cursul unor afecţiuni inflamatorii cronice infecţioase (specifice şi nespecifice) reumatismale, tumorale;

— amiloidoza ereditară, avînd la bază o cauză genetică;

— amiloidoza primară, fără o cauză aparentă evidenţiabilă.

Patogenie. Mecanismul de producere a substanţei amiloide a fost precizat abia în ultimii ani, prin lucrările şcolii lui Glenner.

Plecînd de la o serie de fapte cunoscute ca: structura fibrilară a amiloidului, evidenţiată la microscopul electronic, structura sa proteică cu insolubilitatea la solvenţii acestora, rezistenţa la agenţii proteolitici, slab imunogenă, proprietatea de a absorbi nespecific numeroase molecule (Glenner şi colab.) au reuşit solubilizarea substanţei amiloide cu guanidină 6 M şi fabricarea unui ser imun antisubstanţă amiloidă. Aceasta a permis fracţionarea şi purificarea principalilor constituenţi, precizîndu-se că:

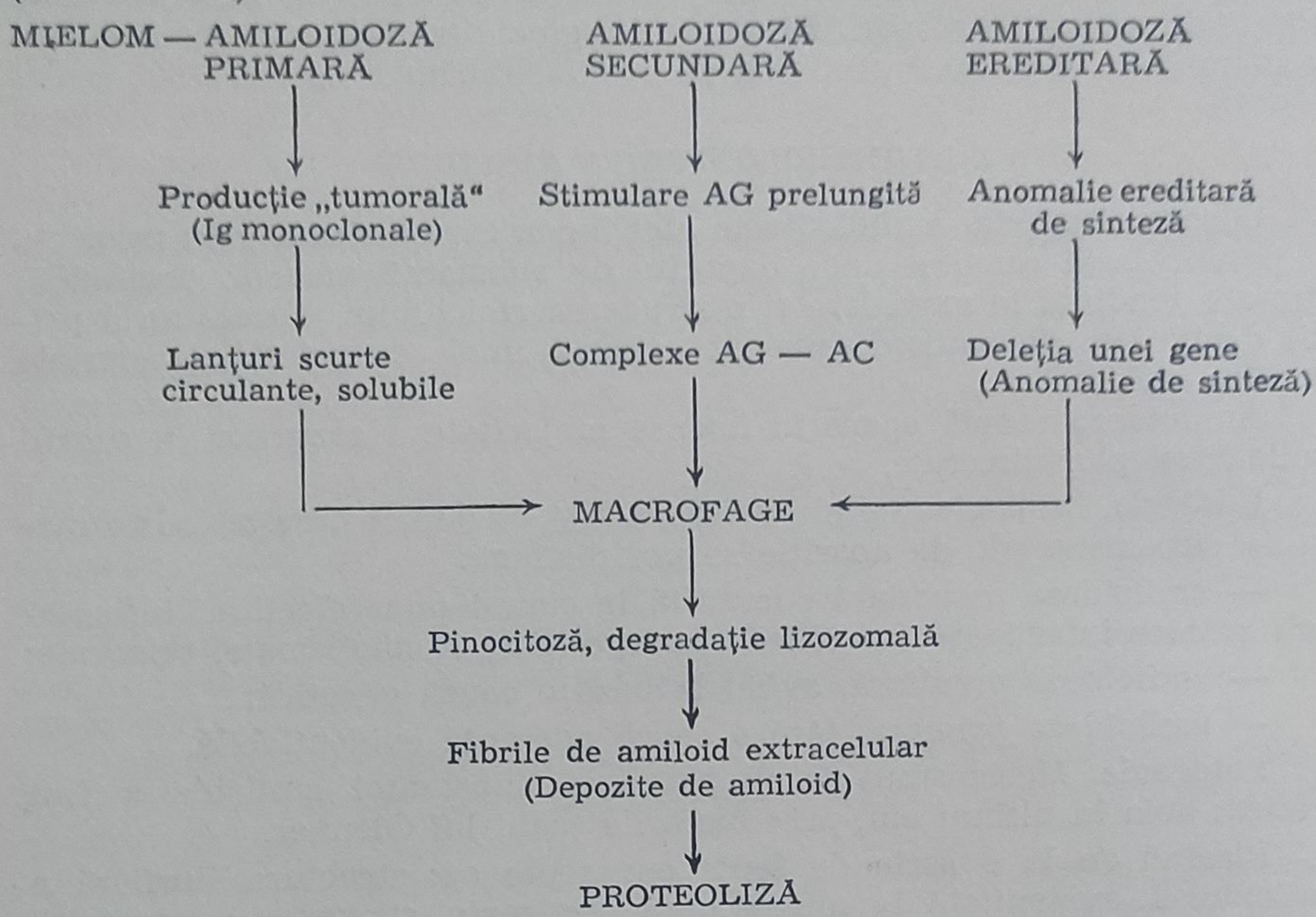
— amiloidul este o glicoproteină cu greutatea moleculară cuprinsă între 5—20 000 şi că la acelaşi bolnav substanţa amiloidă are aceeaşi greutate moleculară indiferent de ţesut, precum şi o anumită secvenţialitate a aminoacizilor. La bolnavi diferiţi, atît greutatea moleculară cît şi compoziţia în aminoacizi este diferită, de unde concluzia că fiecare bolnav are propria sa substanţă amiloidă;

— precursorii amiloidului sînt fragmente de imunoglobuline monocloanale, aflate în torentul circulator;

— există o etapă intermediară — celulară în producerea amiloidului. Imunoglobulinele produse în exces în unele circumstanţe pot fi captate de macrofage printr-un proces de pinocitoză, suferind o degradare proteolitică în vacuole lizozomale, cu transformare în fibrile amiloide ce vor fi excretate de celule.

Deci, fracţiunea proteică a substanţei amiloide este alcătuită din lanţuri scurte de imunoglobuline, în imensa majoritate a cazurilor de tip lambda.

Circumstanţele de apariţie şi precursorii substanţei amiloide sînt (schema XII):



Schema 12. Patogenia varietăţilor etiologice de amiloidoză (după Lagrue).

— complexele antigen-anticorp, rezultate dintr-o stimulare antigenică îndelungată, pot fi catabolizate de macrofage rezultînd fracţiuni de imunoglobuline ce pot forma fibrile de amiloid;

— producerea unor lanţuri scurte monocloanale în cantitate anormală, situaţie întîlnită în mielom şi amiloidozele primare;

— deleţia unei gene producătoare de imunoglobuline cu formarea unor tipuri speciale de imunoglobuline ce pot duce la apariţia amiloidului.

Anatomie patologică. Macroscopic, rinichii sînt măriţi de volum, se decapsulează uşor, evidenţiind o suprafaţă netedă.

Macroscopic leziunea caracteristică este imprimată de prezenţa depozitelor de amiloid, repartizate în glomeruli, tubi, arteriole şi interstiţiu.

Leziunile esenţiale se află la nivel glomerular, care evolutiv-stadial sînt reprezentate de:

— depozite amiloide cu dispoziţie intercapilară dar cu anse de aspect normal;

— depozite subendoteliale, realizînd o strîmtorare a lumenului capilar prin bombardarea interioară;

— prezenţa amiloidului în membrana bazală glomerulară;

— interesarea difuză a glomerulului cu realizarea unei mari mutilări morfologice.

Arteriolele prezintă depuneri amiloide subendoteliale de unde invadează treptat media, putînd avansa pînă în țesutul perivascular.

Simptomatologie clinică. Tabloul clinic din glomerulopatia amiloidă constă din:

— *semnele bolii de bază* aflată la baza amiloidozei secundare ca: infecție (specifică sau supurație cronică), reumatism, hemopatii maligne, tumori;

— *semnele nefropatiei amiloide* constînd din: *proteinurie,* la început mică, crescînd treptat în cantitate (5—10 g/24 h) devine după o perioadă de timp neselectivă; *hematurie* microscopică care rar depășește 10 000—20 000/ml; *edem,* în marea majoritate important, se întîlnește în cazurile care evoluează cu sindrom nefrotic, însoțindu-se de hipoalbuminemie și hiperlipemie cu hipercolesterolemie; *semne de insuficiență renală* cu scăderea *clearance*-ului glomerular, retenție azotată, scăderea capacității de concentrație;

— *semne de afectare amiloidă pluriviscerală* constînd din intricarea în tabloul clinic al unei suferințe hepatice, cardiace, splenice și mult mai rar gușă sau insuficiență corticosuprarenală;

— *retenția unor substanțe colorate ca: roșu de Congo, albastru de Congo, albastru Evans sau albastru de metilen,* într-o proporție de peste 80% la o oră după injectarea intravenoasă. Colorantul reținut se depune în substanța amiloidă.

Diagnostic pozitiv. Diagnosticul de glomerulopatie amiloidă se face pe criterii:

— anamnestice: prezența unor cazuri similare intrafamiliale sau existența unei boli care poate antrena secundar amiloidoza;

— clinice: tabloul clinic de atingere renală enunțat mai sus, la care se adaugă alte localizări viscerale hepatice, cardiace, splenice;

— biologice: evidențierea retenției substanțelor colorante, dintre care cel mai frecvent se utilizează roșu de Congo;

— histologic: cu evidențierea depozitelor de amiloid la nivelul glomerulilor sau în alte organe.

Diagnostic diferențial. Se face cu toate glomerulonefritele cronice primare și secundare și cu sindroamele nefrotice.

Tratament. Tratamentul amiloidozei este puțin eficient. Corticoterapia este formal contraindicată, putînd să agraveze evoluția nefropatiei, dar este capabilă ca în unele situații să ducă la ameliorări tranzitorii. Nici imunodepresoarele nu și-au dovedit eficiența. De aceea, singurul aplicabil și nenociv la ora actuală este tratamentul simptomatic.

Tratamentul preventiv are o importanță deosebită, vizînd împiedicarea instalării nefropatiei amiloide. El are drept obiectiv suprimarea cauzelor și afecțiunilor ce pot antrena amiloidoza secundară (infecții, hemopatii, reumatism, tumori).

3. GLOMERULONEFRITA LUPICĂ

Glomerulonefrita lupică reprezintă afectarea morfologică și funcțională a capilarelor glomerulare în cadrul lupusului eritematos diseminat (L.E.D.). În cadrul acestei boli, glomerulonefrita constituie un epifenomen

al bolii generale și numai rareori unica manifestare (și aceasta numai o perioadă de timp) a maladiei.

Etiologie. Etiologia afecțiunii nu a fost încă precizată. Se cunosc doar o serie de factori ce favorizează apariția manifestărilor ca: tratamentul cu sulfamide, expunerea la razele solare și cele ultraviolete, frigul.

Patogenie. Există azi tot mai multe argumente pentru a admite mecanismul imunologic care stă la baza manifestărilor bolii. Dovezile clinice și experimentale sugerează că ar fi vorba de complexe circulante AG—AC, care se depun la nivelul membranei filtrante, ducînd la alterări de ordin morfologic și funcțional. Cu toate acestea, mecanismul intim al bolii nu este cunoscut.

Anatomie patologică. Leziunile histopatologice de bază sînt alcătuite din:

— Depozite subendoteliale de material fibrinoid, care duce la apariția unor anse capilare îngroșate și rigide, sugerînd ansa de sîrmă (*wire loop* sau anse în *fil de fer*). Consecutiv acestor depuneri de material se produce o proliferare endo- și extracapilară, care se va manifesta numai la unii glomeruli și în cadrul acestora numai la unele capilare. Se realizează în acest fel aspectul de glomerulite focale și segmentare. Lumenul unora din capilarele glomerulare pot fi obstruate de trombi fibrinoizi.

— Leziuni de necroză fibrinoidă a unor segmente din arteriola aferentă, la care se asociază leziuni de endarterită fibroasă.

Simptomatologie clinică. În cadrul glomerulonefritei lupice, simptomatologia clinică poate consta din: simptome de afectare renală, cînd prinderea renală reprezintă unica manifestare a lupusului; coexistența alături de simptomatologia renală a manifestărilor de „diseminare".

Ca simptomatologie, proprie afecțiunii renale, se întîlnește:

— *proteinuria*, simptomul cel mai precoce, este la început redusă (2—3 g/24 h) dar crește treptat în intensitate, putînd atinge valori de 5—10 g/24 h, cînd se însoțesc de simptomatologia clinico-biologică a sindromului nefrotic;

— *sedimentul urinar* îmbracă mai rar aspectul „telescopat", prezentînd o bogăție de hematii, leucocite și cilindri. Mai frecvent se întîlnesc situațiile în care predomină fie hematuria microscopică, fie leucocituria;

— *edemele* sînt absente sau discrete și numai în cazurile în care evoluează cu un tablou de sindrom nefrotic sînt pregnante;

— *hipertensiunea arterială* se întîlnește numai într-un număr redus de cazuri;

— funcțiile renale pot fi alterate, mai ales în ceea ce privește scăderea fluxului sanguin renal și a filtrării glomerulare.

Simptomatologia de „diseminare" a lupusului, care poate coexista cu simptome de afectare renală, poate consta din: *semne de afectare generală* (perioade lungi de febră sau alternanță de febră cu subfebrilități,

astenie, pierdere ponderală); *manifestări cutanate* (placard eritematoscuamos al feței, sub forma unui fluture, placarde urticariene, erupții purpurice sau erupții buloase); *adenopatii de obicei generalizate; mialgii; manifestări articulare* de aspect inflamator și manifestări de atingeri viscerale: cardiace (endocardită, pericardită), pulmonare (pleurită sau pleurezie), digestivă de tip gastric sau hepatic.

Tablou biologic. Nu există teste specifice, patognomonice pentru diagnosticul L.E.D. Cu toate acestea există o serie de date paraclinice care, coroborate cu simptomatologia clinică, permite diagnosticul. În ordinea importanței acestora sînt: prezența în sîngele periferic și măduva osoasă, V.S.H. accelerat, leucopenia sub 4 000/mm^3, hipergamaglobulineemia, evidențierea A.C., anti D.N.A., scăderea complementului seric și anemie normocromă sau hemolitică.

Diagnosticul pozitiv și diferențial. *Diagnosticul pozitiv* al glomerulonefritei lupice, în contextul întregii simptomatologii clinico-biologice a lupusului eritematos diseminat nu ridică probleme, fiind relativ ușor. Dificultatea apare în situația în care singura manifestare o constituie semnele de atingere renală și în care se pune problema precizării diagnosticului etiologic al unei glomerulonefrite. În astfel de cazuri, la stabilirea diagnosticului concură coroborarea datelor de suferință renală a tabloului biologic și a examenului histopatologic din punctatul renal. Examenul histopatologic renal poate preciza o nefropatie lupică chiar și înaintea apariției proteinuriei.

În cadrul *diagnosticului diferențial* se impune eliminarea tuturor tipurilor de glomerulonefrite cronice primitive și secundare bolilor de colagen (ca periarterita nodoasă, granulomatoza Wegener și amiloidoza renală).

Evoluție și prognostic. Glomerulonefrita din L.E.D. poate avea două modalități esențiale evolutive:

— evoluție rapidă spre insuficiență renală, cînd există leziuni morfologice grave și reduceri funcționale importante;

— evoluție lentă spre insuficiența renală, cînd leziunile îmbracă un caracter minor.

Prognosticul glomerulonefritei din L.E.D. se formulează în funcție de intensitatea manifestărilor și de gradul de alterare a probelor funcționale renale, de intensitatea și extinderea leziunilor histopatologice precum și după modalitatea evolutivă.

Tratamentul igienodietetic va fi comun cu al tuturor glomerulopatiilor, ținînd cont de restricțiile impuse de eventuala prezență a sindromului edematos, a hipertensiunii arteriale sau a insuficienței renale.

Tratamentul medicamentos, în lipsa celui etiologic, se adresează unor verigi patogenetice. Au fost utilizate mai multe scheme terapeutice, dintre care amintim: corticoterapia, antimalaricele de sinteză, asociația anti-

malarice de sinteză cu corticoterapia sau corticoterapie cu imunodepresoare, raportîndu-se diverse rezultate. Se pare că asociația antimalarice de sinteză — indometacin ar da rezultatele cele mai bune.

V. PRINCIPII DE TRATAMENT ALE GLOMERULONEFRITELOR

Progresele realizate în ultimii ani, în descifrarea mecanismelor patogenice care stau la baza glomerulopatiilor, au permis introducerea în arsenalul terapeutic al unor medicamente de o eficiență mai mare. Acestea își bazează efectul pe anihilarea sau atenuarea unora dintre verigile patogenetice implicate în geneza glomerulopatiilor (vezi schema 8).

Trei grupe de substanțe medicamentoase sînt utilizate azi în tratamentul glomerulopatiilor: *medicația anticoagulantă, medicația agregantă trombocitară* și *medicația imunodepresoare.*

A. MEDICAȚIA ANTICOAGULANTĂ

Medicația anticoagulantă împiedică coagularea intraglomerulară, cu formarea depozitelor de fibrină cu consecințele sale: *distrucția glomerulară*. Dintre substanțele anticoagulante utilizate azi în tratamentul glomerulopatiilor, de către diferite grupe de cercetători, menționăm heparina și antivitaminele K. Întrucît la vîrsta copilăriei tratamentul anticoagulant cel mai ușor de condus rămîne cel cu heparină, ne vom opri asupra proprietăților acestei substanțe și eficienței sale în glomerulopatii.

Heparina. Heparina este un anticoagulant natural, sintetizat de către mastocite. Chimic, este un mucopolizaharid, rezultat din polimerizarea acidului D glicuronic cu D glucosamina. Molecula de heparină are o greutate moleculară mică 17 000—20 000, conținînd numeroase grupe reductoare, fapt care-i conferă proprietatea de a se lega de diverse tipuri de proteine. Formarea complexelor heparino-proteice induce o pierdere a funcției anticoagulante a heparinei, efect la care se sumează acțiunea antiheparinică specifică a factorului 4 trombocitar. În acest fel se aplică necesitățile crescute de heparină în stările tromboembolice și inflamatorii.

Analizînd locul de acțiune al heparinei în funcție de mecanismul patogenic al instalării glomerulopatiei, Conte și colab. descriu:

1. *Efectul anticoagulant* prin:
   a) inhibiția electivă a factorilor XII și XI;
   b) proprietățile antitrombinice, împiedicînd acțiunea trombinei asupra fibrinogenului, avînd drept consecință o blocare a formării fibrinei;
   c) încetinirea activării sistemului intrinsec al coagulării prin potențializarea inhibitorului factorului X activat și deprimarea activării factorilor IX, VIII și V;
   d) inhibă agregarea plachetelor, antrenată de trombină;
   e) favorizarea indirectă a fibrinolizei, cu dispariția depozitelor de fibrină din glomeruli.
2. *Efectul anticomplementar* cu:
   a) acțiune anticomplementară puternică *in vitro* și moderată *in vivo;*

b) negativarea reacţiilor serologice din L.E.D. şi dispariţia rapidă a celulelor Hargraves.

3. *Efectul antiinflamator*, manifestat prin:
   a) efectul antiinflamator rezultat în urma fixării şi neutralizării aminelor şi polipeptidelor vasoactive;
   b) diminuă permeabilizarea vasculară.
4. *Efectul natriuretic*, prezent în caz de administrare de doze mari, realizînd un antagonism faţă de sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

În tratamentul glomerulopatiilor, dozele de heparină utile s-au dovedit a fi mari, cuprinse între 7—12 mg/kg/zi (5 000 u=50 mg) din cauza necesităţilor crescute din procesele inflamatorii şi a existenţei unui factor antiheparinic circulant (factorul 4 plachetar) în glomerulonefrite. Administrarea se va face timp de 30—60 zile, fie endovenos în perfuzie (preferabil) sau din 4 în 4 ore, pe un cateter amplasat într-o venă periferică, fie subcutanat în cazul utilizării unui preparat de heparină, heparină-retard.

Eficienţa biologică a heparinoterapiei se poate stabili pe baza:

— determinării timpului Howel pe plasmă citratată; se consideră că doza este eficientă cînd timpul Howel este de 2—3 ori mai mare decît al martorului, iar dacă acesta atinge o valoare de 4 ori mai mare doza este depăşită, putînd antrena accidente;

— determinării timpului de coagulare, zona de eficacitate fiind cuprinsă între 15—30 minute, iar zona periculoasă începe peste 40 de minute.

Indicaţii:

Heparina constituie medicaţia de elecţie în glomerulopatiile în care:

1. *coagularea intraglomerulară acută sau subacută* este evidentă prin: *teste biologice* (coagulogramă, produşi de degradare a fibrinei, crescuţi în sînge şi urină; *microscopie optică* (tromboza fibrinoidă a anselor capilare, necroza fibrinoidă cu caracter segmentar, depozite extracapilare) şi *imunofluorescenţă;*

2. *leziunile glomerulare* au un caracter evolutiv şi mutilant;

3. *apar semne de insuficienţă renală acută*, care devine rapid-progresivă.

Aceste criterii sînt îndeplinite de cinci tipuri de glomerulonefrite (Conte):

1. *Glomerulonefrita rapid-progresivă* cu semilune ce afectează mai mult de 75% din glomeruli. Este de origine nestreptococică, normocomplementari, iar obliterarea rapidă a tuturor glomerulilor duce la apariţia unei insuficienţe renale acute.

2. *Sindromul Goodpasture.*

3. *Glomerulonefrita din purpura reumatoidă* cu semilune extracapilare la mai mult de 50% din glomeruli.

4. *Glomerulonefritele proliferative difuze endocapilare şi/sau extracapilare* din lupusul eritematos diseminat.

5. *Glomerulonefrite acute streptococice*, la care semilunele extracapilare se întîlnesc la mai mult de 50% din glomeruli.

Eficiența tratamentului cu heparină, în aceste forme, este dovedit de: creșterea filtratului glomerular, normalizarea complementului seric, scăderea produșilor de degradare a fibrinei din sînge și urină; ameliorarea leziunilor histopatologice.

Toate acestea se realizează datorită efectelor heparinei ca: antiinflamator, limitare a formării depozitelor de fibrină, blocarea proliferării celulelor glomerulare, facilitare a reparării leziunilor glomerulare.

În situația în care procesul de trombozare este extins, cuprinzînd atît arteriolele cît și capilarele, se recomandă să se recurgă la fibrinolitice de tipul streptokinazei sau urokinazei.

Efectele secundare, nedorite, ale heparinei, sînt legate de accidentele hemoragipare, care însă pot fi ușor stăpînite, dacă sînt surprinse la timp, cu protamin sulfat.

B. MEDICAȚIA ANTIAGREGANTĂ PLACHETARĂ

Medicația antiagregantă plachetară sau antitrombotică se utilizează cu scopul de a împiedica agregarea trombocitelor, fenomen ce poate declanșa amorsarea procesului de coagulare. Medicamentele cu proprietăți antiagregante plachetare au și puternice efecte antiinflamatorii.

Sînt cunoscute azi o gamă largă de substanțe antiagregante plachetare, dintre care citățm: indometacina, aspirina, dipiridamolul, persantinul, sulfinpirazonul, ciproheptadina, antipaludicele de sinteză.

1. INDOMETACINA

Efectul salutar al indometacinei în tratamentul glomerulopatiilor se datorește acțiunilor sale (Conte):

a) de împiedicare a coagulării intraglomerulare prin: inhibiția agregării plachetare, blocarea reacției de „eliberare" a substanțelor din trombocit, inhibiția sintezei prostaglandinelor, stabilizarea lizozomilor;

b) puternic antiinflamatoare și antiexsudativă, constînd din: inhibiția migrării chemotactice a polinuclearelor neutrofile, inhibiția procesului de fagocitoză, efect antihistaminic, efect antiedematos;

c) de modificare a permeabilității membranei bazale glomerulare, sugerată de diminuarea rapidă a proteinuriei cantitative și calitative.

Indometacina este indicată în tratamentul glomerulopatiilor care îndeplinesc următoarele condiții:

— prezența unui proces de coagulare intraglomerular, cu evoluție lentă;

— leziunile histologice au un potențial de reversibilitate sau sînt stabilizabile;

— filtrarea glomerulară în momentul instituirii tratamentului are o valoare de peste 40 ml/min./1,73 m^2;

— concentrația urinară mare a produșilor de degradare a fibrinei.

Aceste condiții sînt în general îndeplinite de glomerulonefritele cronice proliferative ca: glomerulonefritele cu semilune, glomerulonefritele focale, glomerulonefritele membranoproliferative și cele lobulare.

Indometacina se administrează în doză de atac de 3 mg/kg/zi, continuînd cu o doză de întreţinere de 2—2,5 mg/kg/zi timp de 3—6—12—18—24 luni.

În general este bine tolerată de copii. Literatura menţionează ca efecte secundare: tulburări digestive (greţuri, vărsături, gastralgii, ulcere), cefalee trecătoare, tulburări psihice şi vizuale. Acestea se reduc prin diminuarea dozei şi asocierea cu Calmogastrin.

2. ANTIPALUDICELE DE SINTEZĂ

Antipaludicele de sinteză sînt rezervate tratamentului glomerulonefritei lupice, în asociere cu indometacina pe care o potenţează.

Eficacitatea antipaludicelor de sinteză se explică prin mecanismul lor de acţiune care, după Dubois, constă din:

a) efect puternic antiinflamator: antiserotoninic, inhibă unele enzime proinflamatorii, inhibiţia sintezei prostaglandinelor;

b) inhibiţia fenomenului L.E., antipaludicele putîndu-se combina cu ADN inhibă reacţia ADN — anti ADN;

c) prevenirea formării agregatelor de hematii;

d) efectul de stabilizare a membranelor şi, în special, a celei lizozomale, efect care stă la baza potenţării indometacinei în inhibiţia agregării plachetare.

Dintre antipaludicele de sinteză se utilizează mai frecvent:

— clorochina în doză de 0,005—0,010 g/kg/24 h sau 150 mg/m²/24 h;

— hidroxiclorochina, în doză de 0,010—0,020 g/kg/24 h.

Tratamentul cu antipaludiene de sinteză în glomerulonefrita lupică se face în mai multe cure de 4—6 săptămîni, cu pauze de 1—2 luni între ele, în asociere cu indometacin.

Ca *efecte secundare* au fost menţionate: tulburări digestive (anorexie, greţuri, vărsături, dureri abdominale); tulburări nervoase (cefalee, insomnie, astenie); tulburări vizuale (fotofobie, retinită); tulburări cutanate (erupţie lichenoidă, pigmentarea tegumentelor).

Apariţia efectelor secundare impune fie reducerea dozelor, fie suprimarea tratamentului.

C. MEDICAŢIA IMUNODEPRESOARE

Odată cu elucidarea mecanismului patogenetic al glomerulopatiilor, în care reacţiile imunologice joacă un rol important, medicaţia imunodepresoare a început să fie din ce în ce mai mult utilizată. Ea are drept obiectiv anihilarea sau atenuarea mecanismului imunologic, fapt realizabil la mai multe nivele: distrugerea antigenului, previne sensibilizarea limfocitului, împiedică sinteza anticorpilor, împiedică reacţia antigen-anticorp.

La sensul general, efecte imunodepresoare au: drogurile imunodepresoare, corticoterapia, serul şi globulina antilimfocitară, radioterapia, splenectomia, drenarea canalului toracic, timectomia şi serurile imune specifice. Dintre acestea numai primele 3 categorii sînt utilizate în tratamentul glomerulopatiilor.

1. DROGURILE IMUNODEPRESOARE

Există azi o gamă foarte largă de substanţe imunodepresoare, clasificate fie după structura chimică şi modalitatea de acţiune (antimetabolice, citotoxice, antimitotice, antibiotice, imunodepresoare etc.), fie după momentul acţiunii (droguri active numai înaintea stimulării antigenice, droguri active după stimularea antigenică şi droguri care acţionează atît înaintea cît şi după stimularea antigenică). Drogurile imunodepresoare utilizate în tratamentul glomerulopatiilor fac parte din două grupe: alchilante sau citotoxice; antimetabolice sau citostatice.

Dintre acestea vor fi descrise succint numai cele care şi-au dovedit eficienţa în glomerulopatii.

a) **Substanţele alchilante sau citotoxice.** Calităţile imunodepresoare se bazează pe proprietatea acestor droguri de a produce reacţii de alchilare cu una din grupările NH ale bazelor purinice sau pirimidinice a nucleotidelor aflate în componenţa acizilor nucleici, ducînd la denaturarea acestora.

Fără a intra în amănunte, trebuie să arătăm că alterarea acizilor nucleici, cu consecinţa lor — blocarea mitozelor, se poate produce prin:

— inhibiţia sintezei acizilor nucleici, preponderent a celui dezoxiribonucleic prin blocarea utilizării formiaţilor, inhibiţia neosintezei ribonucleotidelor purinice, inhibiţia ADN-nucleotidil-transferaza;

— alterarea profundă a acidului dezoxiribonucleic prin: depurarea prin alchilare sau stabilirea de legături anormale între două puncte ale aceleiaşi molecule de ADN;

— stabilirea unor legături anormale între ADN-ARN, ARN-ARN, ADN sau ARN şi proteine.

Ca reprezentanţi ai acestei grupe de imunodepresoare utilizate în tratamentul glomerulopatiilor, citäm:

— Clorambucilul sau Leukeranul, care este un derivat de azot-iperită. Efectul imunodepresor se datoreşte blocării unor lanţuri metabolice cu sistarea diviziunii şi proliferării celulare, precum şi inhibiţia secreţiei limfocitare şi plasmocitare de anticorpi. Efectul imunodepresor este dublat de o puternică acţiune antiinflamatoare.

Clorambucilul dă cele mai bune rezultate în tratamentul glomerulopatiilor copilului, atît prin efectul net superior comparativ cu restul imunodepresoarelor, precum şi prin efectele secundare minime. Aceste calităţi îl determină să fie medicamentul cu utilizare preferenţială.

Se prezintă sub formă de tablete de 2 mg şi se administrează în doză de 0,2 mg/kg/zi.

— Ciclofosfamida, endoxanul sau datenul au efecte terapeutice asemănătoare cu a Clorambucilului. Efectele secundare sînt însă mult mai numeroase, mai ales asupra organismului copilului aflat în plină perioadă de creştere. Dintre acestea menţionăm: depresiunea medulară, tulburări digestive, inhibiţie gonadală, fibroza vezicii urinare, efect de deleţie, favorizarea infecţiilor, mai ales virale. De aceea, într-un raport al *International Study of Kidney* se face recomandarea de a utiliza ciclofosfamida la copil cu foarte multă prudenţă.

Se prezintă sub formă de drajeuri de 53 mg şi se administrează în doză de 2—5 mg/kg/zi.

b) **Substanţe antimetabolice sau citostatice.** Acţionează prin perturbarea sintezei acizilor nucleici, fie prin alterarea sintezei bazelor purinice sau pirimidinice, fie a nucleozidelor sau nucleotidelor.

În cadrul acestei grupe se diferenţiază:

α) *Antipurinicele*, care prin structura lor chimică asemănătoare adeninei, o înlocuiesc pe aceasta în sinteza acizilor nucleici.

Ca reprezentativi citǎm:

— 6 metilmercaptopurina, azotioprina sau imuranul. S-a bucurat de o largă utilizare în tratamentul glomerulopatiilor în doză de 3 mg/kg/zi. Abramowitz şi colab. au arătat prin metoda dublu-oarbă, eficienţa scăzută a imuranului;

— 6 mercaptopurina sau purinetolul, care are o eficienţă şi mai slabă. Poate fi utilizat în doză de 2,5—5 mg/kg/zi.

β) *Antifolicele*, care au o structură chimică asemănătoare acidului folic pe care-l înlocuiesc, împiedicînd transformarea acestuia în acid tetrahidrofolic şi acid folinic, împiedicîndu-se sinteza acizilor nucleici.

Din această grupă poate fi utilizat metatrexatul în doză de 2,5—5 mg/kg/zi.

Efectele secundare ale imunodepresoarelor pot fi:

— tulburări digestive: anorexie, greţuri, vărsături, diaree, stomatită, ulceraţii bucale sau intestinale, hemoragii digestive;

— deprimarea hematopoiezei cu hipoplazie medulară, sindrom hemoragipar;

— tulburare morfofuncţională hepatică: alterarea probelor funcţionale hepatice, infiltrare grasă, fibroză periportală;

— tulburări în sfera urogenitală: inhibiţie gonadică, fibroză a vezicii urinare;

— modificări cutanate: erupţii, alopecie.

Apariţia efectelor secundare impun:

— abţinerea de la drog în: insuficienţa renală avansată, insuficienţa hepatică şi hipoplazia medulară;

— utilizare prudentă în: anemii, predispoziţii la hemoragii, disfuncţie hepatică;

— urmărire clinico-biologică atentă cu: reducerea dozelor şi sistarea tratamentului.

2. CORTICOTERAPIA

Hormonii corticoizi se bucură de proprietăţi imunodepresoare şi antiinflamatoare, motiv pentru care au constituit mult timp singurul mijloc terapeutic patogenetic al unor glomerulopatii.

Există azi tendinţa de a limita cît mai mult utilizarea corticoterapiei din cauza efectelor secundare constant întîlnite, precum şi din cauza eficienţei mai scăzute, comparativ cu alte medicamente.

Experienţa dobîndită ne determină să nu fim partizanii corticoterapiei, dînd preferinţă altor imunodepresoare.

Prednisonul a fost utilizat cel mai mult în doză de atac de 2 mg/kg/zi timp de 4—6 săptămîni, după care s-a trecut la o doză de întreţinere de 1 mg/kg/zi *à la longue*.

Întrucît efectele secundare și modalitățile de contracarare (cel puțin parțial) sînt binecunoscute, nu ne vom opri asupra lor.

3. SERUL ȘI GLOBULINA ANTILIMFOCITARĂ

Constituie o medicație de excepție, din două motive:

— se adresează formelor supraacute de glomerulopatie, în care conflictul imunologic îmbracă un aspect acut sau supraacut (sindromul Goodpasture);

— se prepară în cantități mici, prin procedee tehnice speciale.

D. SCHEME TERAPEUTICE

Tratamentul glomerulopatiilor necesită o individualizare de la caz la caz în funcție de caracteristicile clinico-biologice. Cu toate acestea se pot fixa cîteva jaloane conducătoare:

1. **Glomerulonefrita cu leziuni glomerulare minime** poate beneficia de următoarea secvențialitate terapeutică, introdusă gradual în funcție de efectul obținut:

— indometacină (eficientă în 50% din cazuri);

— imunodepresor, dînd preferință clorambucilului (eficiență 80%);

— fie asociație indometacină cu un imunodepresor, fie corticoterapie singură sau asociată cu imunodepresor.

2. **Glomerulonefritele proliferative** necesită un tratament diferențiat, în funcție de forma lor:

a) *formele rapid-evolutive*, în care intră glomerulonefrita rapid progresivă, sindromul Goodpasture, glomerulonefrita din purpura reumatoidă, glomerulonefritele proliferative difuze endo- și/sau extracapilare precum și glomerulonefritele acute streptococice severe beneficiază de un tratament cu heparină la care — de la caz la caz — se poate asocia un drog imunodepresor și/sau corticoterapia, mai rar serul sau globulina antilimfocitară;

b) *formele cronice în care* se includ glomerulonefritele mezangiale pure, glomerulonefritele segmentale și focale, glomerulonefritele membranoproliferative și cele lobulare răspund la medicația inhibantă a agregării trombocitare — indometacin sau persantin — la care se poate asocia — de la caz la caz — și un drog imunodepresor.

3. **Glomerulonefrita lupică** impune o terapie diferențiată:

a) *în forma acută cu insuficiență renală*, medicamentul de elecție va fi heparina, la care se asociază un imunodepresor sau corticoterapie; după rezolvarea fazei acute se trece la indometacin, asociat cu antipaludice de sinteză;

b) *în forma fără insuficiență renală* se recurge de la început la indometacin în asociație cu antipaludice de sinteză.

4. **Glomerulonefritele extramembranoase** nu beneficiază de un tratament eficace. Royer recomandă abținerea de la orice tratament, observînd remisiuni mai numeroase la lotul netratat, comparativ cu cele ce au urmat tratament cu indometacin sau imunodepresoare.

12. NEFROPATIILE INTERSTIȚIALE

Reprezintă afectarea țesutului interstițial renal, ce ocupă spațiul dintre glomeruli și tubi, și este alcătuit din țesut conjunctiv, arteriole, venule, capilare și limfatice.

Factori etiologici foarte diferiți sînt capabili să altereze structura normală a interstițiului, determinînd leziuni de tip: *edem, infiltrat inflamator de tip celular* (polimorfonuclear, limfoplasmocitar), *transformări fibroase, transformări scleroase.*

Nefropatiile interstițiale îmbracă forma acută sau cronică. Diferențierea acestor forme se face pe baza criteriilor: *etiologice* și *anatomopatologice* (unul din criteriile esențiale).

În formele acute, modificările interesează strict interstițiul cu respectarea structurii anatomice normale glomerulare, tubulare sau vasculare.

Formele înaintate se caracterizează prin leziuni mai extinse și intense ale interstițiului, la care se asociază leziuni periglomerulare, tubulare și vasculare însoțite, uneori, și de remanieri ale parenchimului renal.

În funcție de agentul etiologic și criteriul evolutivității, nefropatiile interstițiale se împart în:

I. Nefropatii interstiţiale acute:
1. *Nefropatii interstiţiale acute infecţioase nespecifice:*
   — Pielonefritele acute
2. *Nefropatii interstiţiale acute toxice*

II. Nefropatii interstiţiale cronice:
1. *Nefropatii interstiţiale cronice infecţioase nespecifice*
   — Pielonefrita cronică
2. *Nefropatii interstiţiale cronice infecţioase specifice*
   — Tuberculoza renală
   — Sifilisul renal
3. *Nefropatii interstiţiale cronice toxice*
4. *Nefropatii interstiţiale secundare bolilor de metabolism*
5. *Nefropatii interstiţiale neinfecţioase secundare obstrucţiilor urinare*
6. *Nefropatii interstiţiale primitive.*

I. NEFROPATIILE INTESTIȚIALE INFECȚIOASE NESPECIFICE (PIELONEFRITE)

Afectarea interstițiului renal, prin cauze infecțioase nespecifice, cu caracter acut sau cronic, reprezintă formele cele mai des întîlnite în clinică și care ridică medicului practician probleme de diagnostic și tratament adeseori dificile.

Pielonefritele acute și cronice înglobează alterările renale (interstițiale, glomerulare și tubulare) și a sistemului pielo-caliceal produse consecutiv multiplicării germenilor în parenchimul renal.

Avînd etiologie și mecanisme patologice comune este locul să prezentăm într-un singur capitol, comun, aceste aspecte caracteristice atît pielonefritei acute cît și cronice.

Etiologie. a) *Factori determinanți* ai pielonefritelor sînt agenții microbieni, îmbrăcînd pentru forma acută a pielonefritei o mare diversitate ca: *E. coli* (care domină afecțiunea prin frecvența sa ridicată — în jur de 75% —), paracoli, stafilococii, streptococii, enterococii, klebsiella, b. subtilis, proteus, *pseudomonas*, *aerobacter* etc.

În formele cronice ale pielonefritei infecțioase se întîlnesc în general 5 tipuri de germeni (Werning și Siegenthaler): E. coli, proteus, piocianic, *aerobacter* și *streptococus fecalis*.

Aici este locul să mai precizăm două categorii de fapte:

— incidența semnificativă a infecțiilor cu forme L, mai ales create sub tratamentul cu antibiotice;

— incidența ridicată a infecțiilor plurimicrobiene cu două sau chiar mai multe tipuri bacteriene.

Incidența pielonefritei la vîrsta copilăriei se cifrează în jur de circa 3%, constituind astfel una din cele mai frecvente infecții microbiene.

Sexul feminin este cel mai des afectat, fapt explicat de posibilitatea propagării infecției prin uretră, a cărei lungime este de numai 1 cm.

Vîrsta de predilecție atinsă este cea de sugar.

b) *Factorii favorizanți* sînt numeroși, rolul lor fiind semnificativ. Amintim aici: litiaza urinară, uropatii obstructive de orice tip, refluxul vezico-ureteral, hidronefroza, malformațiile congenitale renourinare, sindromul de carență imunitară de tip celular sau umoral, cateterismele și manevrele instrumentale pe căile urinare.

Patogenie. Sursa de bacterii în pielonefrite este reprezentată de:

— *intestin*, prin flora Gram-negativă care-l populează, floră care în condițiile unei insuficiențe de secreție gastrică, intestinală, biliară și pancreatică sau în caz de procese inflamatorii (enterite, enterocolite, tiflocolite, colecistite) duc la o selectare și exacerbare a florei Gram-negative;

— *focare de infecție: generale* (septicemii, pioemii, febră tifoidă, febră paratifoidă); *localizate* (sinusite, otite, amigdalite, piodermite, pneumopatii, vaginite, osteomielite).

Calea de pătrundere pînă la nivelul rinichiului poate fi: *ascendentă* (de-a lungul coloanei de urină), *hematogenă* sau *limfatică*.

Calea ascendentă constituie principala cale de acces a microbilor la parenchimul renal, cu realizarea pielonefritei. În această eventualitate, germenii patogeni (în special flora Gram-negativă) din regiunea perineală străbat uretra, ajung în vezică, de unde, parcurgînd ureterele, se vor localiza în parenchimul renal. La ascensiunea germenilor și localizarea infecției în parenchimul renal concură:

— alterarea mecanismelor de apărare locală antiinfecțioase (fagocitoza deficitară, scăderea sau absența substanțelor bactericide naturale, evacuarea incompletă a vezicii urinare);

— prezența urinii reziduale prin: obstrucții congenitale, disfuncții neurologice vezicale, reflux vezicoureteral.

Refluxul vezicoureteral constă în refluarea urinii din vezica urinară, în timpul contracției micționale, în ureter. Producerea refluxului vezicoureteral este posibilă prin alterarea funcției de „sfincter" jucat de peretele vezicii urinare la locul de abușare — oblică — a ureterului în vezică. Precizarea se poate face prin cistografia micțională. În funcție de intensitatea refluxului, s-au individualizat 3 grade:

— reflux vezicoureteral de gradul I, în cadrul căruia urina urcă pînă la $^1/_2$ ureterului;

— reflux vezicoureteral de gradul al II-lea, în care urina urcă pînă la bazinet;

— reflux vezicoureteral de gradul al III-lea, cu dilatarea marcată a ureterului — megaureter — și a sistemului pielo-caliceal.

Prezența germenului în parenchimul renal, cu rol antigenic, are drept consecință apariția de reacții imunologice cu: antrenarea unui sistem de apărare local de tip celular și a unui sistem de apărare umoral prin sinteza anticorpilor specifici.

Studiile clinice și experimentale au dovedit că față de marea majoritate a germenilor care pot produce pielonefrite, organismul uman sintetizează anticorpi în decurs de 4—10 zile într-un titru semnificativ. Aceasta face ca să se instaleze rezistență la o nouă reinfecție cu același germen, dar numai pentru același sero-tip.

Titrul anticorpilor sintetizați variază în funcție de:

— specia de germene infectant (titru mare pentru b. coli, proteus și titru mic pentru klebsiella, explicînd cronicizarea pielonefritei în astfel de cazuri);

— calea de pătrundere în interstițiu: titru mare în infecția hematogenă, titru mic în infecția pe cale ascendentă.

Prezența anticorpilor în titru mare asociat cu persistența germenilor în parenchimul renal, duce la declanșarea reacției antigen — anticorp, al cărei sediu este parenchimul renal, avînd drept consecință distrucții ale acestuia. Substanța renală distrusă are proprietăți antigene, putînd determina la rîndul ei producerea de autoanticorpi, cu întreținerea reacției antigen — anticorp.

Realizarea autoagresiunii prin autoanticorpi, în toate cazurile de pielonefrită de tip cronic, nu a putut fi dovedită întrucît niveluri ale autoanticorpilor de 1 : 4 pînă la 1 : 32, frecvent întîlnite în majoritatea pielonefritelor cronice nu înseamnă încă boală autoimună.

A. PIELONEFRITA ACUTĂ

Etiopatogenie. Etiopatogenia pielonefritei acute a fost amintită în capitolul anterior.

Anatomie patologică. Pielonefrita acută se caracterizează prin prezența unor multiple microabcese în parenchimul renal. Aceste microabcese se văd prin transparența capsulei renale și sînt concentrate mai frecvent la nivelul joncțiunii corticomedulare de unde se dirijează spre medulară dungi fine, lineare, radiare (fig. 91). Aceste leziuni focale se

deosebesc de alte leziuni de dimensiuni mici bine circumscrise, cum ar fi neoplaziile (leucemiile sau limfosarcoamele) sau leziunile granulomatoase prin conținutul lor a unei margini distincte de culoare roșie-închisă.

Fig. 91 — Pielonefrită acută abcedantă cu infiltrate orientate din medulară spre corticală.

Fig. 92 — Pielonefrită acută abcedantă cu infiltrat granulocitar difuz și nodular în medulară. — Col. HE ×70.

Abcesele corticale subcapsulare pot conflua și se pot extinde în spațiul perirenal, dînd abcesele perirenale.

Infecțiile renale ascendente din tractul urinar sînt însoțite de îngroșarea și opacifierea bazinetului și calicelor care au o suprafață fin granulată.

În majoritatea cazurilor, morfopatologic, se poate pune diagnosticul de pielonefrită acută fără precizarea originii hematogene sau ascendente a infecției.

Microscopic, pielonefrita acută se caracterizează prin prezența unor focare de infiltrare polimorfonucleare cu zone centrale de necroză, detritusuri de fibrină și de nuclei. Dacă aceste focare sînt mici se localizează

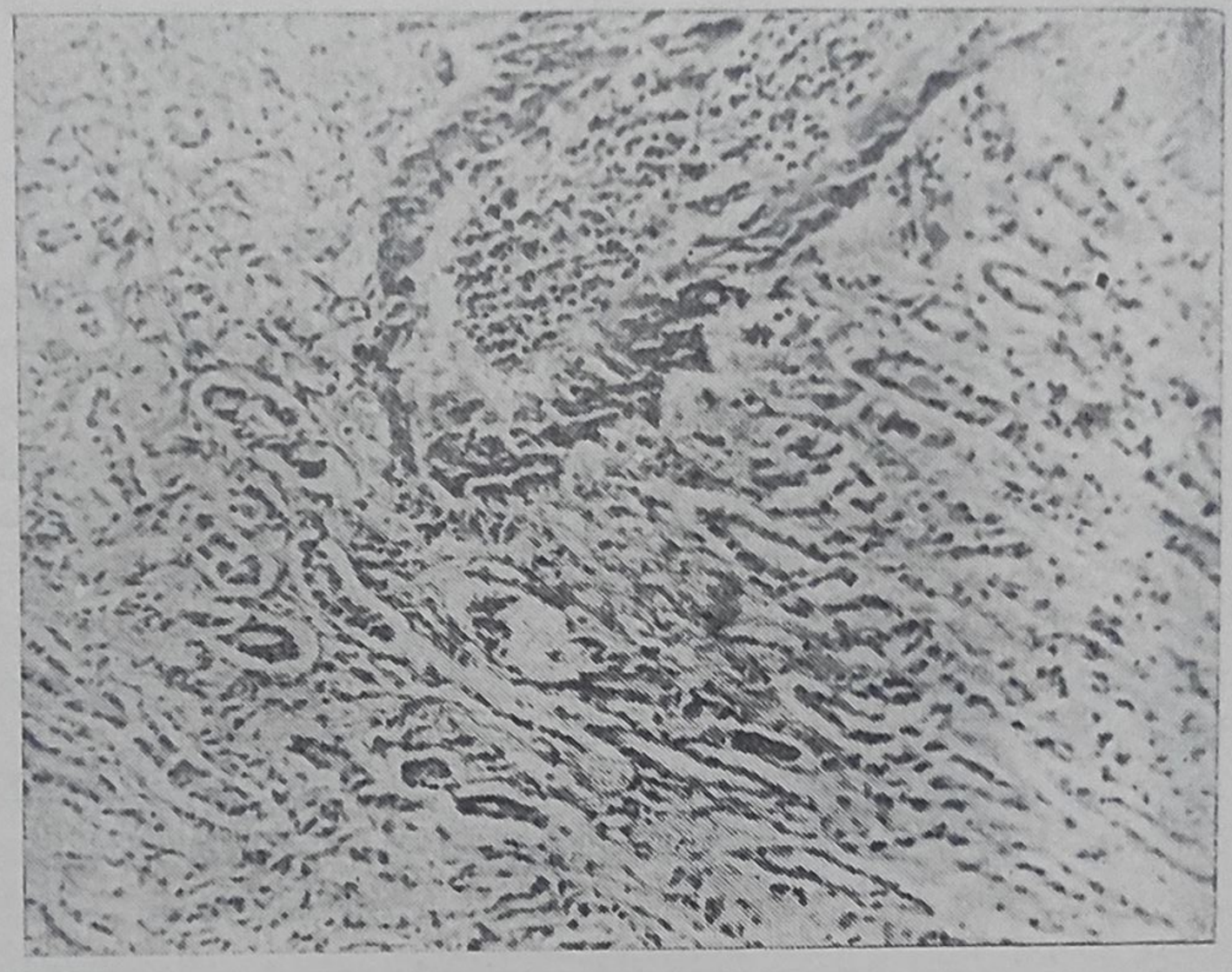


Fig. 93 — Bogat exsudat purulent în lumenul calicelor cu ulcerarea mucoasei acestora. — Col. H E ×70.

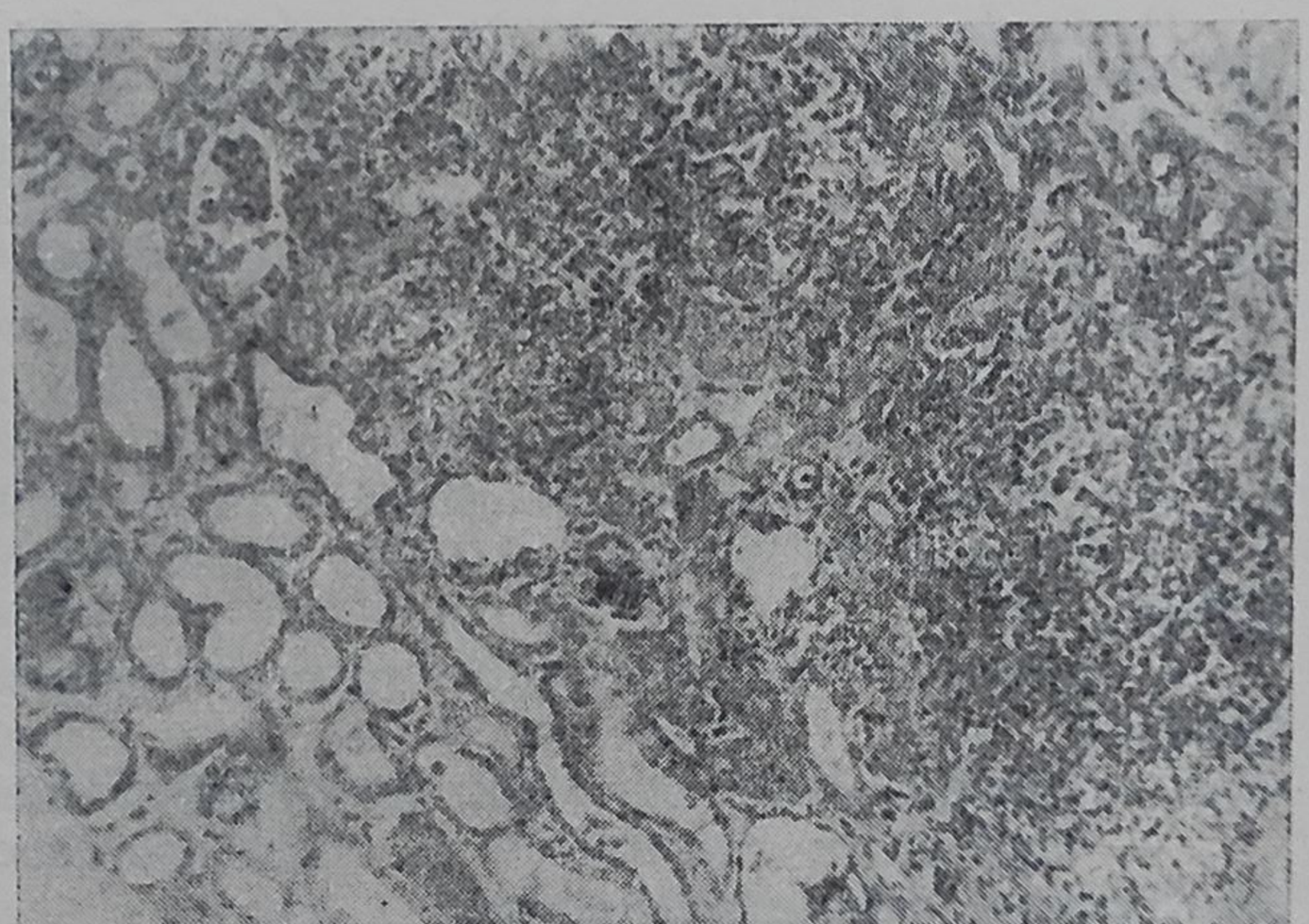


Fig. 94 — Infiltrat granulocitar difuz în interstițiul corticalei renale. — Col. H E ×70.

în interstițiul renal. Infecțiile renale cu microorganisme deosebit de virulente, cum ar fi streptococii, determină infecții acute rău delimitate (fig. 92, 93, 94, 95).

Simptomatologie clinică. Tabloul clinic al pielonefritei acute poate îmbrăca aspecte diferite, legat de vîrsta la care apare afecțiunea (sugar, preșcolar, școlar) tipul de germene cu virulența și patogenitatea sa, precum și calea de pătrundere a acestuia la nivelul rinichiului.

Debutul afecţiunii poate fi:

— brutal cu febră, frison, alterarea stării generale, la care se asociază sau nu tulburări digestive, dureri lombare, tulburări micționale;

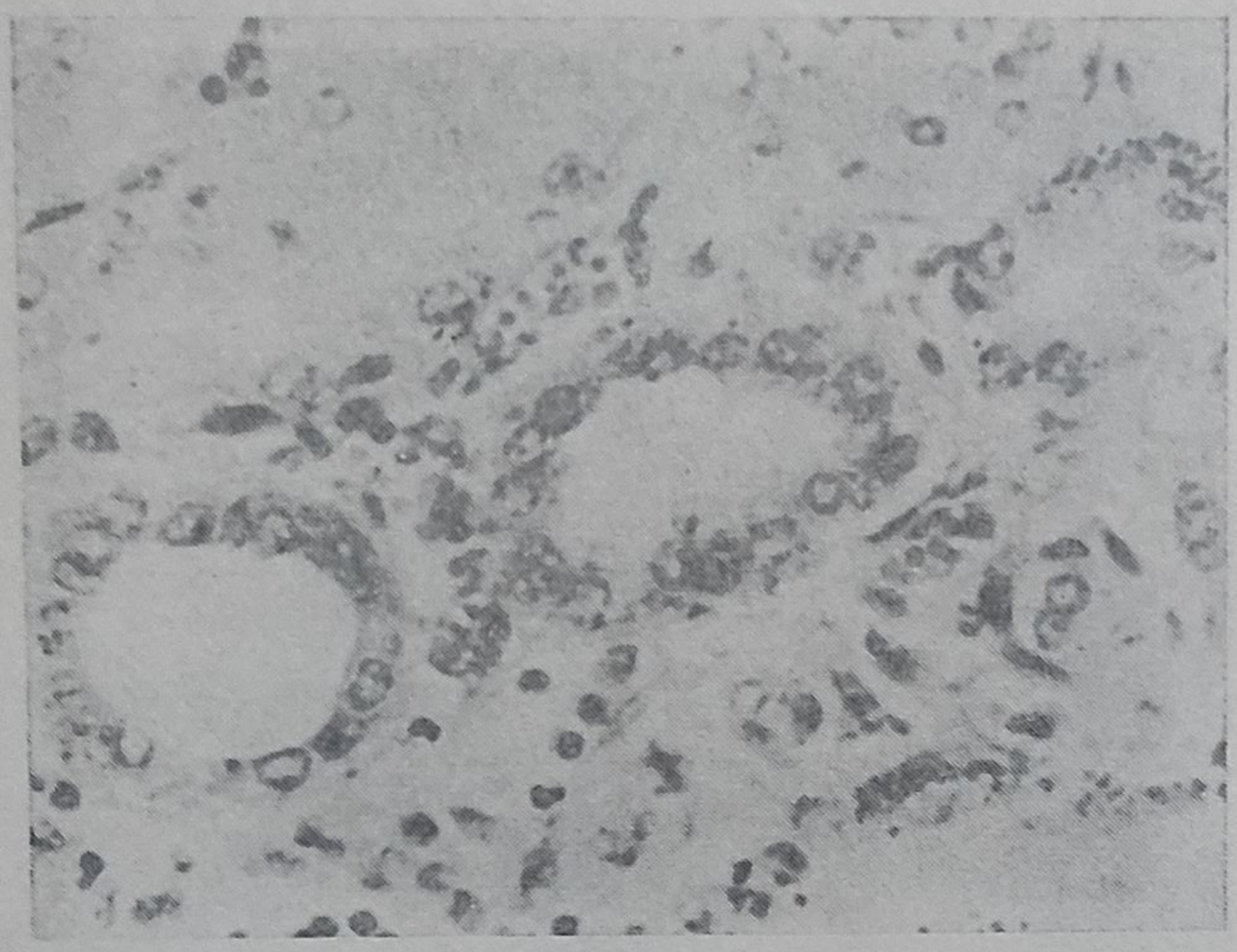


Fig. 95 — Aspecte de regenerare ale epiteliului tubular într-un caz de pielonefrită. — Col. H E ×280.

— insidios cu modificări ale curbei termice (febrilitate alternînd cu subfebrilitate sau afebrilitate), tulburări digestive.

Perioada de stare se poate manifesta prin: febră, tulburări digestive de tipul vărsăturilor, diareei, alternanței de perioade de vărsături cu diaree, dureri lombare, tulburări ale micțiunii și/sau a culorii urinii eliminate (polakiurie, disurie, emisiunea unor urini tulburi sau hematurice), semne neurologice (meningism, convulsii), icter.

Examenul de urină este totdeauna sugestiv prin:

— proteinurie, care nu depășește de obicei 1 g/24 h;

— leucociturie semnificativă, apreciată prin numărul mare în sedimentul urinar proaspăt sau cantitativ, prin proba Addis;

— bacteriurie, evidențiabilă în urina proaspăt recoltată și necentrifugată;

— hematurie microscopică sau macroscopică, dar cu caracter neobligatoriu;

— cilindrii leucocitari sau granuloși prezenți în sediment;

— urocultura cantitativă și calitativă care conferă certitudinea în confirmarea pielonefritei acute.

Viteza de sedimentare a hematiilor este crescută.

În sînge se evidențiază o leucocitoză cu neutrofilie. Hemocultura poate fi pozitivă, mai ales cînd calea de pătrundere este cea hematogenă.

Probele funcționale renale sînt normale în cele mai multe cazuri, dar pot suferi și alterări de diferite grade, de la o ușoară scădere a *clearance*-ului glomerular, o ușoară retenție de uree, o alterare moderată a funcției de diluție și concentrație pînă la alterări profunde ale funcției de diluție și concentrație și alterări tubulare cu sindrom de pierdere de Na sau K.

Examenul radiologic prin variantele sale: examinare pe gol, urografie, cistografie micțională, evidențiază în cazul existenței, prezența unui calcul, a unei malformații sau a unui reflux vezico-ureteral.

Formele clinice. *Pielonefrita acută simplă* apare la copilul cu aparat urinar normal și capacitate imunitară normală. În general are o evoluție și un prognostic bun.

Pielonefrita acută gravă evoluează pe un teren deficitar sub aspectul integrității morfologice urinare, a unui deficit de apărare sau grevat de o boală (diabet, sindrom nefrotic, hemopatie).

Bacteriuria asimptomatică se caracterizează prin absența simptomatologiei clinice, dar prezența unei bacteriurii și uroculturi pozitive.

Diagnostic pozitiv. Se face prin coroborarea datelor clinice cu examenul de urină. Certitudinea o dă bacteriuria cantitativă și calitativă. Se consideră că între 10 000—100 000 germeni/ml, infecția este probabilă, iar peste 100 000 germeni/ml infecția este sigură.

După stabilirea diagnosticului pozitiv urmează să se stabilească sursa de infecție și calea de transmitere a germenului în vederea unei asanări eficiente.

Diagnostic diferențial. Simptomatologia clinico-biologică bogată impune a se face diagnosticul diferențial cu o serie de afecțiuni ca:

— boli infecțioase febrile și septicemice;

— boli digestive sau paradigestive, al căror tablou clinic poate fi dominat de anorexie, vărsături, diaree, alternanța episoadelor diareice cu constipație;

— afecțiuni ale sistemului nervos central cu meningism și convulsii;

— infecții ale tractului urinar cu o altă localizare decît interstițiul (vulvovaginită, uretrită, cistită).

Evoluție. Evoluția pielonefritei acute se poate face în mai multe direcții ca: *vindecare spontană sau sub tratament,* constituind modalitatea evolutivă cea mai frecventă; *cronicizare* cu distrugere treptată a parenchimului renal și insuficiență renală cronică; *agravare* cu trecerea rapidă la insuficiența renală acută; *recădere* constînd din reapariția uroculturii pozitive în primele 6 săptămîni de la negativarea acesteia sub tratament; *reinfecție* cu reapariția simptomatologiei clinico-biologice la un interval mai mare de 6 săptămîni după obținerea uroculturilor negative.

Complicațiile pielonefritei acute pot fi de ordin:

— *funcțional* cu apariția rapidă a insuficienței renale acute ce poate fi reversibilă sau poate duce la deces;

— *infecțios,* cu localizarea diferită a infecției realizînd:

- pielonefrita sau infecția supurativă uni- sau bilaterală a parenchimului renal, manifestată prin sindrom toxicoseptic cu hemoculturi pozitive și piurie;
- pielonefrită acută constînd din supurația uneia sau ambelor cavități pielocaliceale și de unde se poate transmite și la parenchimul renal;
- necroza papilară în care, alături de sindromul toxicoseptic și piurie, se întîlnește adesea hematurie precum și eliminarea unor fragmente necrozate din papile;

● septicemia;
● propagarea infecției în țesutul perirenal în urma spargerii unor cavități supurate din rinichi cu realizarea unui flegmon perinefretic.

Tratamentul pielonefritei acute constă din:

— *Regim igienodietetic* cu:

● *repaus la pat* pe toată durata perioadei febrile;
● *evitarea efortului fizic* înainte de obținerea unei uroculturi repetat negative;
● *alimentație* suficientă cantitativ și calitativ condusă și în funcție de prezența sau absența simptomatologiei digestive;
● asigurarea unei diureze bune.

— *Tratament medicamentos:*

● *etiotrop*, cu utilizarea unuia sau a mai multor antibiotice și chimioterapice în funcție de antibiogramă și experiența clinică, cum ar fi:

— sulfamidele cu acțiune scurtă, medie sau retard;
— acid nalidixic (Negram-ul) 50 mg/kg/corp/24 h;
— Nitrofurantoin 5 mg/kg corp/24 h 4—7 zile, apoi 2—3 mg;
— Tebemicina 15—20 mg/kg·corp/24 h;
— ampicilina 100 mg/kg·corp/24 h;
— oxacilina 100 mg/kg·corp/24 h;
— kanamicina 20 mg/kg·corp/24 h;
— cloramfenicolul 50 mg/kg·corp/24 h;
— tetraciclina 40 mg/kg·corp/24 h;
— eritromicina 40—50 mg/kg·corp/24 h;
— gentamicina 3 mg/kg/24 h.

Asupra schemei de tratament a pielonefritei acute nu există încă un consens, dar cei mai mulți sînt de acord că este necesar un tratament de atac, urmat de unul de întreținere-consolidare.

Tratamentul de atac durează 15—21 zile, în funcție de germenii izolați, ținîndu-se cont de sensibilitatea acestora la antibiotice. Cu titlu orientativ, în funcție de germenul izolat, se poate încerca:

— ampicilina, kanamicina, gentamicina pentru b. coli;
— kanamicina, ampicilina, gentamicina, sulfamidele pentru b. Proteus;
— ampicilina, Pyopen, kanamicina, gentamicina pentru Klebsiella;
— ampicilina, gentamicina+Pyopen pentru b. piocianic;
— Neoxazolul se recomandă mai ales în perioada de întreținere;
— Nitrofurantoin-ul și acidul nalidixic în perioada de consolidare.

După tratamentul de atac (15—21 zile), în funcție de examenul citobacteriologic și urocultură, se continuă tratamentul minimum 6 săptămîni (după unii autori pînă la 3 luni), alternînd în perioade de cîte 10 zile sulfamidele cu acidul nalidixic și nitrofurantoinul.

Pe toată perioada de tratament, copilul va fi supravegheat, efectuîndu-se uroculturi din 10 în 10 zile și examene de urină din 3 în 3 zile.

Pielonefrita acută se consideră vindecată dacă, după 6 săptămîni de tratament, urocultura și examenul citobacteriologic se mențin constant normale.

În tratamentul de atac al pielonefritelor se recomandă asocierea dintre un chimioterapic ce realizează o concentrație maximă în parenchimul renal — ampicilina — cu altul care realizează o concentrație mare în urină — Negram-ul, nitrofurantoina. Durata de administrare a antibioticului de parenchim este de 14 zile, iar a celui urinar este de 30 zile. Tratamentul de atac va fi urmat de cel de întreținere timp de 6 săptămîni:

- *patogenetic:* constînd din depistarea și asanarea sursei de infecție, anihilarea (medicală sau chirurgicală) a căii de infecție și a factorilor de întreținere;
- *simptomatic* cu antalgice și antiseptice, evacuarea normală a conținutului intestinal.

Durata tratamentului în pielonefrita acută este de 30—45 zile, timp în care 95—99% se obține sterilizarea uroculturilor.

Eșecurile precoce în tratamentul pielonefritei pot ține de: substituția unui germen cu altul în cadrul infecției polimicrobiene; apariția unei mutante rezistente; germenul are o sensibilitate limitată; antibioticul nu realizează concentrații suficient de mari în interstițiul renal; prezența unei anomalii a aparatului urinar, nedepistată încă.

Înlăturarea acestor neajunsuri se face pe de o parte prin înlocuirea antibioticului, iar pe de altă parte prin utilizarea unor asociații de antibiotice.

Eșecurile tardive se datoresc: prezenței formelor microbiene L care sînt greu neutralizate de antibioterapie sau/și reinfecției cu un germen diferit de cel inițial, legat în marea majoritate a cazurilor de prezența unei uropatii sau litiaze.

Eficiența tratamentului pielonefritei acute este în funcție de:

— identificarea germenilor, cu precizarea tipului și sensibilității lor, urmînd a se utiliza antibiotice de tip bactericid;

— controlul acțiunii medicamentului în timpul și la sfîrșitul tratamentului prin urocultură cantitativă și calitativă;

— supravegherea clinică și biologică a foștilor bolnavi un timp îndelungat (luni și ani), pentru a putea surprinde recidiva sau reinfecția înainte de a se produce cronicizarea.

B. PIELONEFRITA CRONICĂ

Etiopatogenia cunoaște cauze și mecanisme care au fost amintite.

Anatomie patologică. Pielonefrita cronică cuprinde în mod diîuz tot rinichiul, dar caracterul focal al agresiunilor primare poate fi recunoscut.

Macroscopic rinichiul din pielonefrita cronică este mai mult deformat și nodular decît micșorat difuz și uniform ca în cazul diverselor tipuri de nefroangioscleroză. Diminuarea volumului renal în cursul pielonefrotei cronice este frecvent asimetrică. O diferență în greutate mai mare de 20% între cei doi rinichi indică prezența unei pielonefrite cronice.

Macroscopic papilele care corespund zonelor de fibroză sînt retractate, dure, de culoare cenușiu-albicioasă.

Cicatricele renale din pielonefrita cronică rezultă din absența focală a parenchimului cortical, care este înlocuit cu un țesut cicatriceal roz, avînd baza la nivelul arterei arcuate. Nefronii integri suferă procese de hipertrofie și hiperplazie, realizînd mamelonările grosolane, prezente pe suprafața organului.

Histopatologic aspectul pielonefritei cronice este polimorf; predomină leziunile interstițiale de tipul cicatricelor cu cruțarea relativă a glomerulilor (fig. 96), infiltratele inflamatorii polimorfe limfo-plasmocito-granulocitare interstițiale (fig. 97) sau intraluminale cu dilatări tubulare și prezența de cilindri proteici (fig. 98) (aspectul pseudotiroidian). Leziunile glomerulare mai frecvent întîlnite sînt de tipul sclerozei concentrice capsulare (fig. 99).

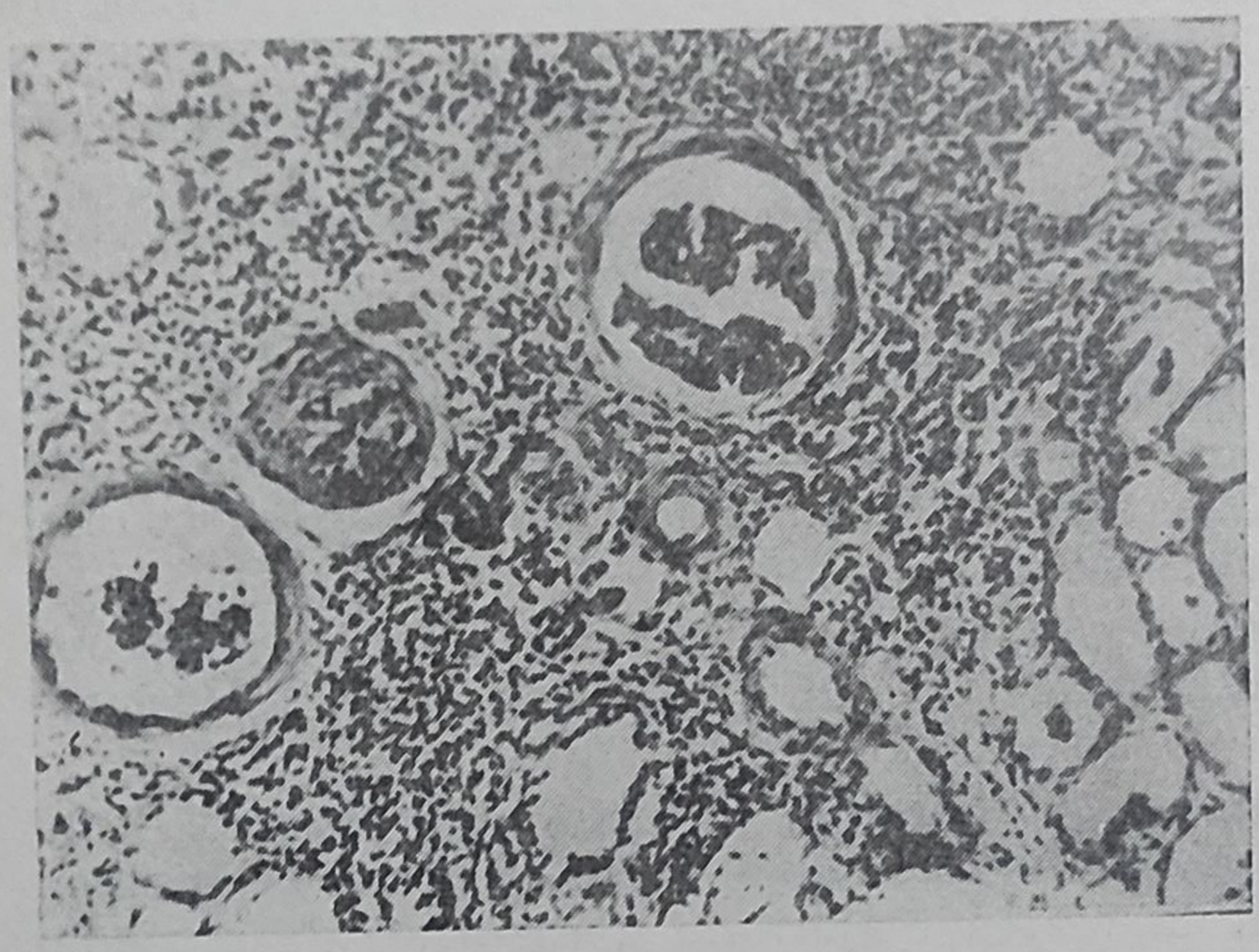


Fig. 96 — Glomerul sclerozat alături de un glomerul normal într-un caz de pielonefrită cronică. — Col. H E × 70.

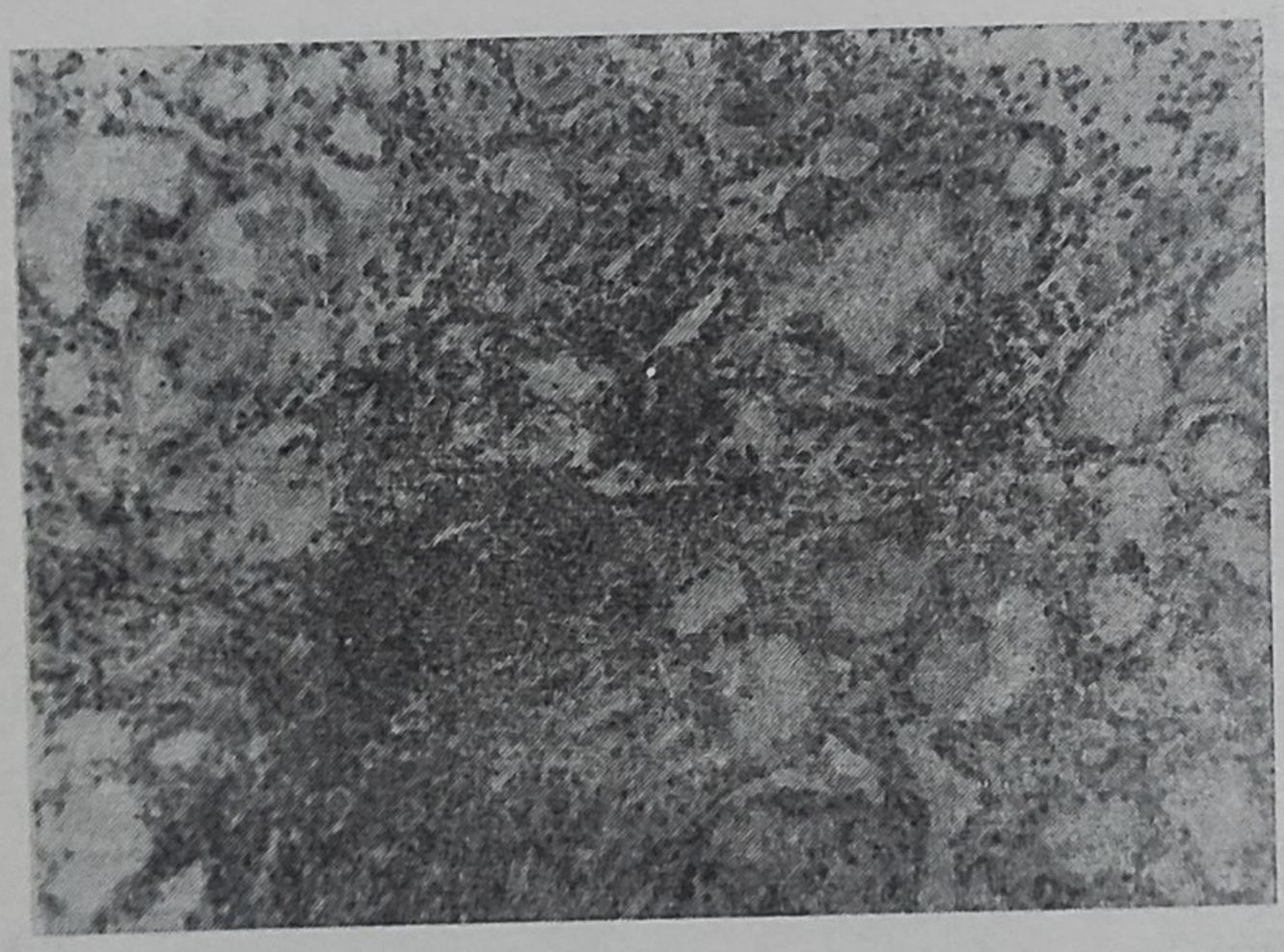


Fig. 97 — Pielonefrită cronică cu infiltrat limfoplasmocitar predominant nodular. — Col. H E × 70.

Cicatricile corticale sînt alcătuite dintr-un țesut de granulație nespecific.

Caracterul histologic esențial însă în pielonefrita cronică este reprezentat de infiltratul inflamator polimorf, activ în grosimea și în jurul cicatricilor.

Infiltratele limfocitare interstițiale uniforme nu sînt suficient de edificatoare dacă nu sînt însoțite de infiltrate plasmocitare, histiocitare și

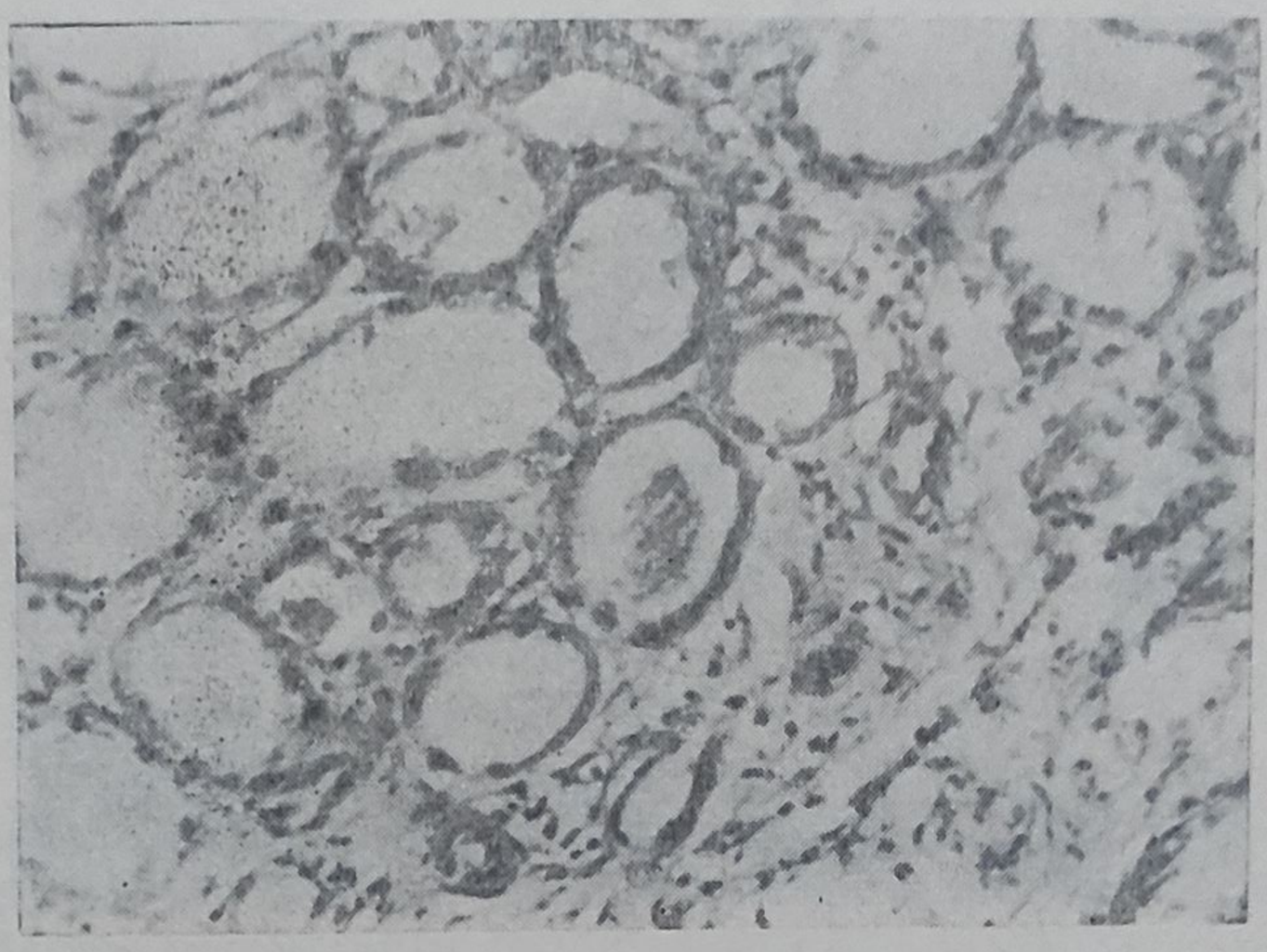


Fig. 98 — Atrofii și dilatații tubulare într-un caz de pielonefrită cronică. — Col. H E × 140.

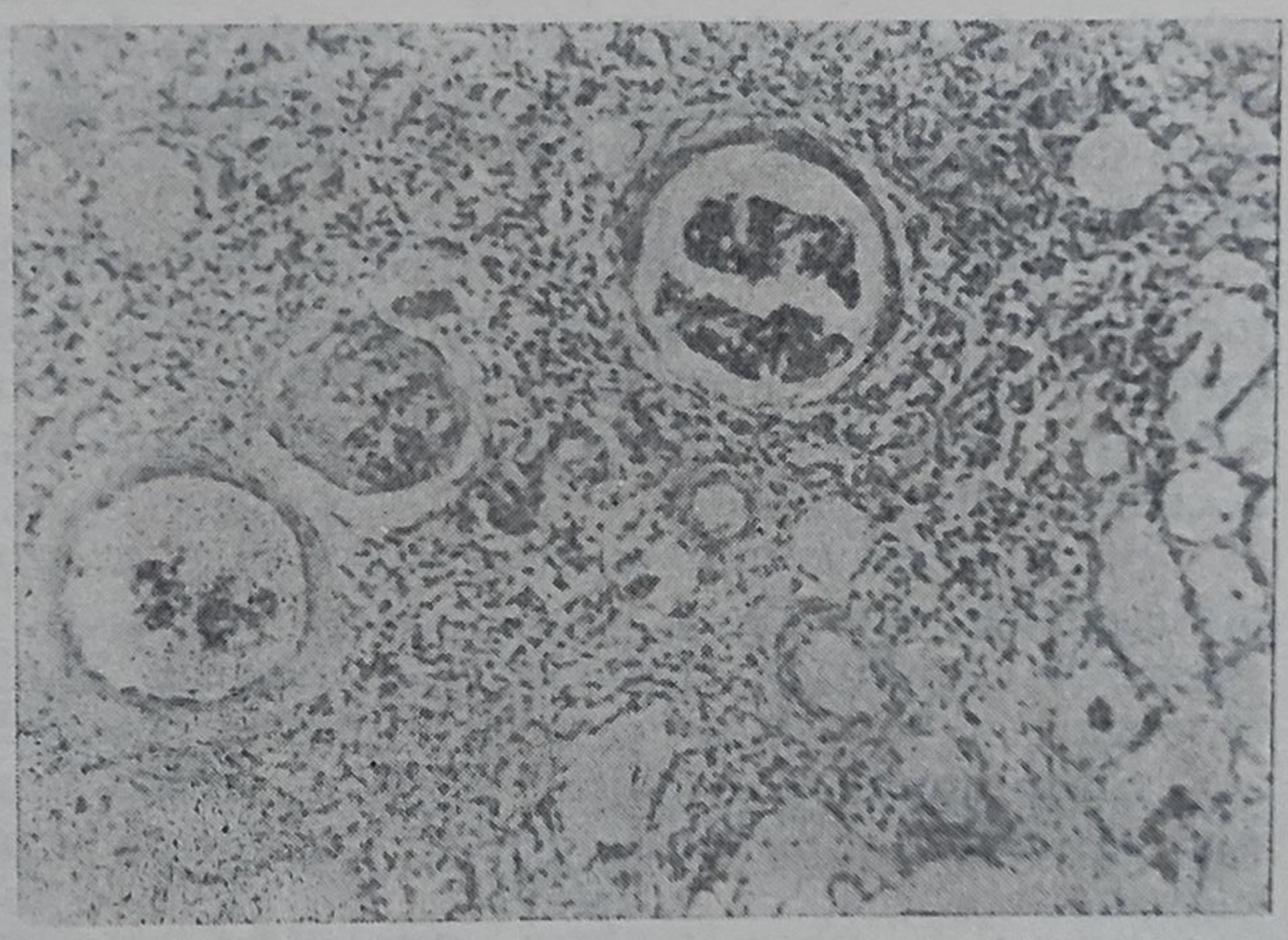


Fig. 99 — Scleroza glomerulară de diferite grade într-un caz de pielonefrită cronică. — Col H E × 70.

polimorfonucleare. Prezența polimorfonuclearelor în lumenul unor tubi din grosimea unor cicatrici trădează un proces de acutizare a pielonefritei cronice.

Sub aceste cicatrici, adică la nivelul joncțiunii corticomedulare, se remarcă zone extinse de tubi degenerați, tapisați de un epiteliu turtit și

destinși de cilindrii denși, intens acidofili — aspect pseudotiroidian. Cilindrii proteici în unele cazuri prezintă o reacţie Feulgen-pozitivă, de unde concluzia că ar rezulta din necroza infiltratului polimorfonuclear din tubi, survenită în cursul pielonefritelor acute anterioare.

Arteriolele și arterele mici sînt deformate, sinuoase, îngroșate prin proliferări endoteliale, fibroze și hialinizări ale pereților, îngroșări ale mediei.

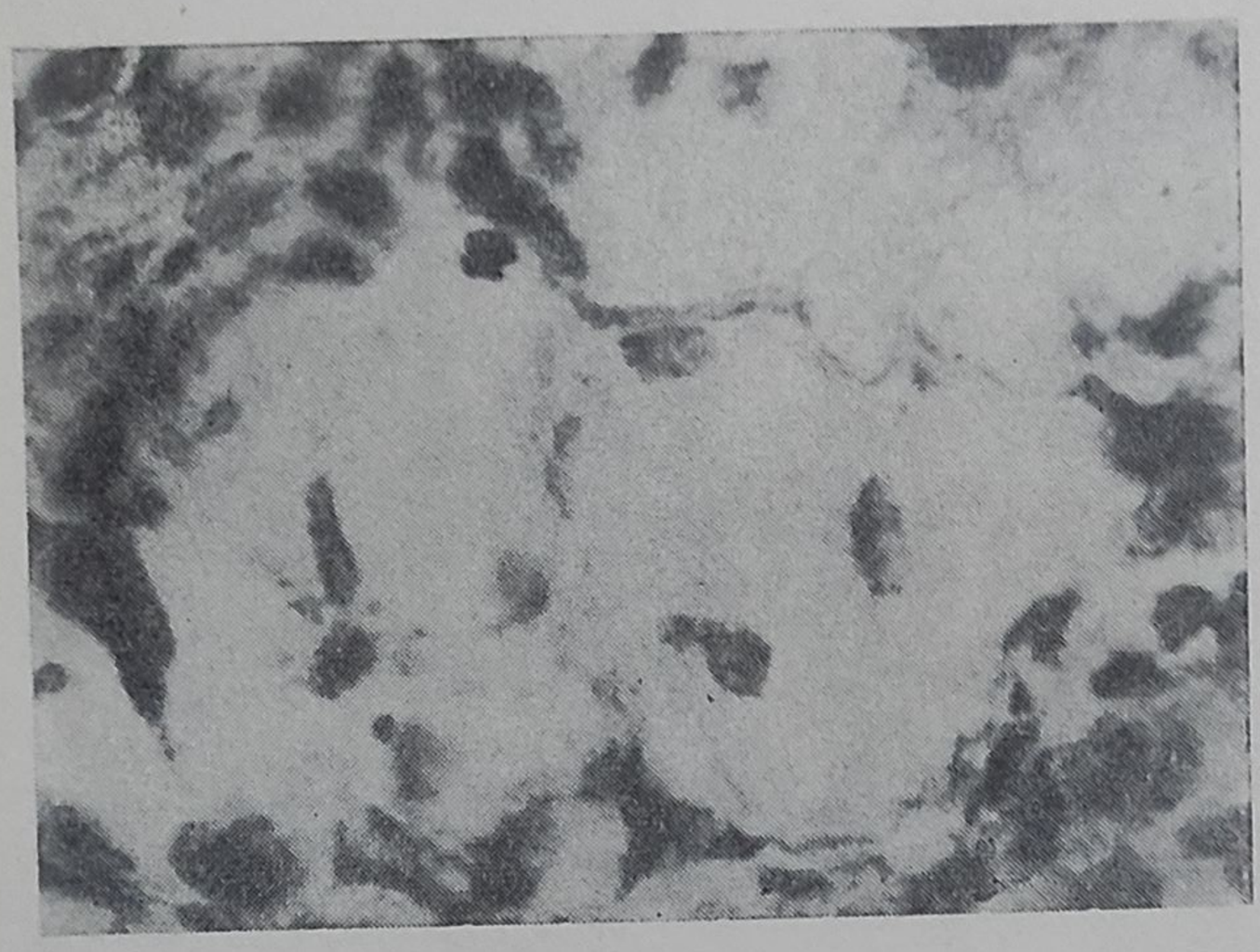


Fig. 100 — Infiltrate interstiţiale cu histiocite de aspect spongiotar într-un caz de pielonefrită xantogranulomatoasă. — Col. H E × 700.

Arteriolele juxta- și periglomerulare sînt inconstant atinse de procesul de hialinizare. Modificările vasculare, deși nu sînt specifice prin prezenţa lor, mai ales în zonele de inflamaţie proliferativ sclerogenă, reprezintă un important element de diagnostic morfologic în pielonefrita cronică.

În pielonefrita xantogranulomatoasă, întîlnită rar, focarele inflamatorii interstiţiale sînt bogate în histiocite de aspect spongiocitar (fig. 100), care pot forma o veritabilă reacţie de corp străin. Aceste zone pot conflua realizînd distorsionări ale aspectului urografic; macroscopic îmbracă un aspect pseudotumoral.

Se sugerează mai mulți factori care ar putea contribui la formarea pielonefritei de aspect spongiocitar: obstrucţii pieloureterale, infecţii cu specii de Proteus și chimioterapie anterior inadecvată, care a permis microorganismelor patogene să prolifere în rinichi.

Simptomatologia clinică de pielonefrită cronică este mai atenuată și mai săracă în comparaţie cu cea din forma acută, fapt explicat prin tor-piditatea procesului inflamator. De aceea într-un număr de cazuri nu există nici un fel de semne subiective care să sugereze boala.

În alte cazuri semnele de boală pot fi reprezentate de unul sau mai multe din următoarele simptome:

— febră sau subfebrilităţi intermitente;

— astenie, cefalee, iritabilitate, stare de disconfort fizic și psihic, oboseală marcată legată de eforturile intelectuale sau fizice;

— tulburări digestive: anorexie, greţuri, vărsături;

— semne de suferinţă renală (dureri lombare, disurie, polakiurie, poliurie, rar piurie);

— tensiune arterială cel mai ades labilă.

Examenul de urină relevă *albuminurie* sub 1 g‰; *leucociturie* importantă, evidentă atît la examenul sedimentului urinar cît şi la determinarea cantitativă prin proba Addis; *hematurie*, în special microscopică, prezentă la un număr mai mic de bolnavi.

Examenul bacteriologic urinar, cantitativ şi calitativ, este de importanţă capilară, ducînd la precizarea diagnosticului.

Explorarea funcţiilor renale indică o alterare mai mult sau mai puţin importantă a acestora, cum ar fi: scăderea funcţiei de concentraţie şi diluţie fiind prima şi cea mai constant alterată pînă la izostenurie sau subizostenurie; scăderea treptată a filtrării glomerulare; pierdere tubulară de Na şi/sau K; alterarea funcţiei de eliminare a radicalilor acizi cu apariţia acidozei renale hipercloremice.

Examenul radiologic poate evidenţia una sau mai multe din următoarele modificări: asimetrie morfologică sau funcţională (secretorie) decelată în primele 5 minute de la injectarea substanţei de contrast; neregularităţi de contur renal; reducerea volumului rinichiului; modificări ale morfologiei sistemului pielo-caliceal; prezenţa uni- sau bilaterală a refluxului vezico-ureteral.

Forme clinice. *Forma asimptomatică*, evoluează foarte mult timp fără semne clinice, ea constituind o descoperire întîmplătoare, în urma apariţiei unor complicaţii de tip insuficienţă renală acută sau cronică, H.T.A., nefrocalcinoză, litiază urinară.

— *Pielonefrita cronică bilaterală*, eventualitatea cea mai frecventă, cu progresiunea leziunilor renale în urma însămînţărilor repetate ale rinichiului.

— *Pielonefrita cronică unilaterală*, prin infecţii ascendente consecutive leziunilor obstructive unilaterale.

— *Pielonefrita cronică obstructivă* (ascendentă).

— *Pielonefrita cronică neobstructivă* (hematogenă).

— *Pielonefrita cronică secundară* litiazei.

— *Pielonefrita cronică* cu insuficienţă renală globală.

— *Pielonefrita cronică* cu insuficienţă renală parţială manifestată prin: acidoză renală hipercloremică, nefrita care pierde sare, nefrita care pierde potasiu, nefrita care pierde calciu.

— *Pielonefrita cronică hipertensivă* care evoluează cu hipertensiune arterială aparent primitivă şi în general gravă.

Diagnosticul pozitiv în pielonefrita cronică comportă următoarele etape:

1 — *diagnosticul pozitiv* cu precizarea existenţei pielonefritei cronice, stabilit pe baza simptomatologiei clinice, a examenului de urină, a probelor funcţionale renale şi explorării radiologice.

Criteriile de diagnostic sînt:

— *evidenţierea piuriei:* peste 2 000 leucocite/minut sau peste 10 leucocite/ml urină proaspătă necentrifugată;

— *evidenţierea bacteriuriei: orientativ* (dacă în sedimentul urinar se află 2—3 microbi/cîmp corespunde cu circa 10 000 microbi/ml); *cantitativ* (peste 100 000 germeni/ml); *calitativ* (precizarea tipului de germen);

— *densitate urinară scăzută* (hipostenurie, izostenurie, subizostenurie);

— *prezenţa cilindrilor leucocitari* în sedimentul urinar;

— *testul Kass şi Wardener pozitiv* (creşterea leucocituriei minutate după administrarea intravenoasă de hemisuccinat de hidrocortizon);

— *evidenţierea leziunilor tipice* la puncţia bioptică renală;

2 — *diagnosticul etiopatogenic* (cu precizarea germenului, a sursei de infecţie, a căii de propagare şi a factorilor favorizanţi);

3 — *diagnosticul de localizare* cu precizarea afectării unilaterale sau bilaterale;

4 — *diagnosticul funcţional*, care prin investigarea funcţiilor renale precizează stadiul evolutiv al bolii.

Diagnosticul diferenţial întîmpină uneori dificultăţi serioase, generate de simptomatologia clinică, adeseori săracă, precum şi de posibilitatea ca pielonefrita cronică să se manifeste prin complicaţiile pe care le produce insuficienţa renală acută sau cronică: sindroame tubulare, hipertensiune arterială etc.

Se va căuta să se diferenţieze pielonefrita cronică de pielonefrita acută, cistita acută, tuberculoza renală, tubulopatiile primitive, insuficienţa renală cronică, hipertensiunea arterială. Excluderea acestor afecţiuni se face pe baze anamnestice, clinice, biologice, prin explorări funcţionale renale şi investigaţii radiologice.

Evoluţia pielonefritei cronice se poate face spre:

— scleroză renală, constituind modalitatea evolutivă cea mai frecventă, eşalonată pe o perioadă de 10—15 ani, cu instalarea insuficienţei renale cronice;

— ameliorarea simptomatologică obţinută sub efectul tratamentului prelungit şi susţinut;

— vindecare, cu obţinerea unor urini sterile ani de zile, modalitate evolutivă întîlnită numai la circa 5—15% din bolnavi.

Tratament. 1. *Regimul igienodietetic constă din:*

— *repaus fizic la pat*, numai în caz de febră sau stare generală alterată, în rest se vor evita eforturile fizice mari şi intemperiile;

— *regimul alimentar* va fi normocaloric, alcătuit în funcţie de prezenţa sau absenţa simptomatologiei digestive, a semnelor de insuficienţă renală cronică şi a valorilor tensiunii arteriale.

2. *Tratamentul medicamentos constă din:*

a) *Tratament etiologic*, cu utilizarea antibioticelor sau chimioterapicelor menţionate la pielonefrita acută. S-au imaginat diverse scheme terapeutice, a căror eficienţă este asemănătoare (Spuhler, Bucht, Brod, Finerby). Toate au ca principiu un tratament de atac de 15—20 zile, urmat

de un tratament de întreținere continuu (și cu doze mici) sau discontinuu (7—10 zile pe lună) timp de 12—24 luni.

Ursea preconizează un tratament de atac de 20 zile, urmat de un tratament discontinuu de 7—10 zile pe lună timp de 12—24 luni. Prezența sau absența semnelor de insuficiență renală concomitente impun anumite orientări spre alegerea antibioticului sau chimioterapicului. În insuficiența renală nu pot fi utilizate: sulfamidele, kanamicina, colimicina, neomicina, bacitracina, polimixina B, viomicina, dar se pot folosi penicilina, ampicilina, eritromicina, carbenicilina, oleandomicina, novobiocina, rovamicina, cloramfenicolul, acidul nalidixic, tetraciclinele neperimate.

Preferința care se acordă de multe ori acidului nalidixic impune să se facă precizarea că este compatibil cu sulfamidele și neomicina, dar incompatibil cu cloramfenicolul, tetraciclinele și nitrofurantoina.

b) *Tratament biologic*, constă din vaccin sau autovaccin bacteriofag sau autobacteriofag și se administrează în pauzele tratamentului de întreținere.

c) *Tratamentul patogenic* urmărește: depistarea și asanarea sursei de infecție, întreruperea căii de infecție și înlăturarea (medicală sau chirurgicală) a factorilor de întreținere.

d) *Tratamentul simptomatic* vizează administrarea antalgicelor și antispasticelor; evacuarea normală a conținutului intestinal.

Eficiența tratamentului se judecă în funcție de dispariția bacteriuriei, leucocituriei și proteinuriei.

II. NEFRITELE INTERSTIȚIALE CRONICE INFECȚIOASE SPECIFICE

Infecțiile specifice cu localizare în interstițiul renal produc leziuni de tip granulomatos, fapt pentru care au fost denumite nefrite interstițiale granulomatoase.

Agenții patogeni specifici care pot determina nefrite interstițiale pot fi microbieni (b. Koch, spirocheta palida, brucelele) sau micotici (coccidioidomicoza, blastomicoza, aspergiloza).

Incidența acestor forme la vîrsta copilăriei este mică, din cadrul lor, însă, mai frecvent se întîlnește tuberculoza renală.

TUBERCULOZA RENALĂ

Etiologie. Afecțiunea este cauzată de bacilul Koch, prezent în organism într-un alt focar. Se cunosc încă puține date despre circumstanțele care favorizează grefarea infecției la nivelul rinichiului.

Patogenie. Bacilul Koch din leziunile tuberculoase cu localizare diversă (pulmonară, osoasă, pleurală etc.) contaminează rinichiul pe cale hematogenă, fapt care explică și atingerea bilaterală.

Mai rar, pătrunderea germenului în rinichi se face pe cale limfatică sau prin contiguitate.

Odată rinichiul afectat, există posibilitatea ca, pe cale limfatică, ascendentă sau prin contiguitate, infecția să fie transmisă și localizată și în alte segmente ale aparatului renourinar.

Simptomatologia clinică este săracă, instalîndu-se lent și discret. În marea majoritate a cazurilor afecțiunea este descoperită cu totul întîmplător, plecînd de la un examen de urină la care se poate decela o proteinurie mică dar persistentă și neexplicabilă, o microhematurie persistentă sau o leucociturie.

În perioada de stare pot fi întîlnite unul sau mai multe simptome ca:

— hematurie microscopică persistentă;

— leucociturie persistentă, dar cu urini repetat sterile pentru flora obișnuită și cu reacție constant acidă;

— dureri lombare în general surde dar persistente;

— cistită trenantă;

— semne de impregnare bacilară ca: subfebrilitate, transpirații nocturne, paloare, astenie, scăderea apetitului, scăderea greutății corporale.

Examenul bacteriologic al urinii atestă tuberculoza renourinară. Investigația bacteriologică reclamă efectuarea de examene repetate: cercetarea sedimentului urinar prin colorație Ziehl-Nielsen; urocultură pe medii Löwenstein, Pawlowski etc.; inoculare la cobai.

Explorarea radiologică, prin modificările înregistrate poate ridica suspiciunea de tuberculoză renală, obligînd la efectuarea unor investigații bacteriologice. Examenul radiologic poate evidenția modificări bazinetale și/sau caliceale (stenoză, dilatări, retracții, compresiuni, creîndu-se astfel un contur neregulat al desenului pielocaliceal); prezența unor caverne în parenchimul renal sub forma unor opacități situate în plin parenchim cu contur neregulat, comunicînd cu calicele care sînt intens modificate; modificări vezicale de tip inflamator sau scleroză; stenozări ale lumenului uretrei.

Pielografia ascendentă și endoscopia au indicații limitate în explorarea tuberculozei renourinare.

Diagnostic pozitiv. Necesitatea stabilirii unui diagnostic pozitiv precoce, în stadiul de leziune inițială, este condiția esențială pentru obținerea unei vindecări.

Argumentele în fixarea diagnosticului pozitiv sînt aduse de: *anamneză,* care poate stabili proveniența copilului dintr-un mediu bacilar, precum și existența unor leziuni bacilare în antecedentele personale; simptomatologia clinică enunțată; modificările surprinse la examenul radiologic al aparatului renourinar; evidențierea bacilului Koch în urină prin metodele arătate și care certifică boala.

Adeseori prin simptomatologia clinică săracă și/sau anamneza insuficientă (ori ascunderea unor antecedente de tuberculoză) nu se mai recurge la investigații radiologice și bacteriologice — diagnosticul ajungînd să fie stabilit tardiv, cînd terapia este foarte puțin eficientă. Preîntîmpinarea acestui neajuns se face prin suspectarea unei tuberculoze renourinare cu efectuarea unor investigații complexe în următoarele circumstanțe: hematurie microscopică persistentă, piurie neexplicabilă cu urini acide și ste-

rile, pielonefrite recidivante chiar dacă sînt cu germeni banali, cistite neinfluențate de tratament, dureri lombare neclarificate, stare febrilă nejustificată.

Diagnostic diferențial. Simptomatologia clinică necaracteristică a tuberculozei renourinare impune diferențierea ei față de:

— toate cauzele de hematurii, în mod special litiaza urinară, cancerul renal, diatezele hemoragice;

— toate cauzele de proteinurii de origine glomerulară, tubulară sau simptomatică;

— toate cauzele de leucociturie;

— pielonefritele cronice, pe de o parte pentru că tuberculoza renală poate îmbrăca aceeași simptomatologie, pe de altă parte pentru că pielonefrita poate fi rezultanta tuberculozei suprainfectate;

— toate cauzele care produc dureri lombare cum ar fi: nefritele, litiaza, hidronefroza, neoplasmul, rinichiul mobil.

Forme clinice. Formele clinice se diferențiază în funcție de două criterii:

1. simptomatologie: forma hematurică, forma proteinurică, forma pielonefritică, forma pionefritică, forma cu incontinență urinară;

2. asocierea cu alte afecțiuni ca: insuficiența renală cronică, H.T.A., litiaza renourinară.

Evoluția tuberculozei renourinare depinde de precocitatea și corectitudinea tratamentului instituit și de localizarea acestuia.

Tratamentul tuberculostatic instituit precoce, corect și masiv duce la vindecarea unui mare număr de cazuri.

Formele corticale se vindecă, în general ușor, uneori chiar spontan.

Focarele medulare se vindecă mai greu. Se pot prezenta sub forma unor leziuni exsudative sau comune ce evoluează spre necroză și ulcerare, dînd leziuni ulcerofibroase sau ulcerocazeoase.

Complicațiile cele mai frecvente sînt: infecția secundară cu germeni banali: stenoza căilor excretorii ducînd la realizarea unei nefropatii obstructive cu toate consecințele sale; scleroză vezicală cu sindrom cistitic cronic; insuficiență renală cronică; hipertensiune arterială.

Prognosticul depinde de precocitatea diagnosticului, instituirea unui tratament adecvat, durata și corectitudinea tratamentului.

În faza inițială a bolii, în condiția efectuării unui tratament corect, prognosticul este bun, pe cînd în formele avansate de boală prognosticul este rezervat.

Tratament. 1. *Tratamentul igienodietetic* cuprinde:

— repausul la pat, prelungit, de la 3—6 luni, continuînd cu un repaus relativ în lunile următoare. Cura de sanatorizare este de mare eficiență, întrucît pe lîngă repaus și dietă, condițiile climatice în care are loc, măresc reactivitatea generală a organismului;

— regimul alimentar echilibrat, cu aport substanțial de vitamine și săruri minerale, cu reducerea pînă la excludere a condimentelor este un factor adjuvant de mare importanță în tratamentul bolnavilor.

2. *Tratamentul medicamentos* este un tratament specific, adresîndu-se direct agentului etiologic. Se utilizează ca medicamente de elecție streptomicina, hidrazida, fintozidul, nizotina, PAS, etanbutolul, rifampicina sau tuberculostatice de releu ca pirazinamidă, tiocarlid, kanamicină — în doze corespunzătoare vîrstei sau greutății. Din multitudinea de tuberculostatice enumerate, se va alcătui o asociație de 2—3 în funcție de rezultatul antibiogramei și experiența clinică. Tratamentul cu tuberculostatice va fi îndelungat 1—$1^1/_2$—2 ani, în funcție de forma de boală.

Eficiența sau ineficiența tratamentului se stabilește pe baza unor criterii clinice, radiologice sau bacteriologice.

3. *Tratamentul chirurgical* completează tratamentul medicamentos în cazul unui rinichi distrus lezional (forme ulcerocazeoase, localizări multiple) sau exclus funcțional. În aceste circumstanțe se recurge la nefrectomie sau nefrectomie parțială, efectuate după un prealabil tratament cu tuberculostatice.

13. NEFROPATIILE TUBULARE

Sub denumirea de nefropatii tubulare sînt grupate o serie de boli sau sindroame renale, cu evoluţie acută sau cronică, în care leziunea primară este la nivel tubular şi se manifestă prin alterarea uneia sau mai multor funcţii tubulare, alteori a tuturor funcţiilor tubulare.

Alterarea tuturor funcţiilor tubulare produce o *insuficienţă tubulară globală*, antrenînd o insuficienţă renală acută, pe cînd alterarea uneia sau mai multor funcţii tubulare duce la apariţia unei *insuficienţe tubulare disociate*.

Etiologic, la baza insuficienţei tubulare globale pot sta: hipoxia acută, intoxicaţiile acute, obstrucţiile tubulare sau supraîncărcarea cu substanţe osmotice.

Insuficienţele tubulare disociate pot avea la bază o alterare de ordin histologic sau biochimic, fiecare din acestea putînd fi: congenitale (cu leziuni displazice sau hipoplazice), metabolice (leziuni degenerative) sau toxice (leziuni degenerative).

I. DIABETUL INSIPID RENAL PITRESINO-REZISTENT EREDITAR

Constituie o afecţiune caracterizată clinic prin: poliurie, polidipsie, la care se asociază febră de tip neinfecţios, vărsături şi întîrziere staturo-ponderală şi biochimic prin: hipernatremie şi hipercloremie.

Etiologie. Maladia se transmite genetic, după următoarele modalităţi: ereditar recesiv, legat de sex; ereditar autosomal dominant; sporadic.

În forma ereditar recesivă legată de sex, maladia este transmisă prin mamă, atingînd numai descendenţii de sex masculin, tatăl fiind totdeauna indemn. Teoretic mama şi surorile sînt normale; în realitate s-a evidenţiat, în unele cazuri, o sensibilitate scăzută la pitresină cu diminuarea puterii de concentrare la heterozigote, în cazuri rare chiar atingeri severe.

Forma ereditară autozomală dominantă se întîlneşte mult mai rar decît precedenta, evidenţiindu-se în arborii genealogici transmiterea de la tată la fii.

Forma sporadică se întîlneşte destul de frecvent. Ancheta genetică nu depistează cazuri similare intrafamiliale.

Patogenie. Defectul de concentraţie urinară din diabetul insipid renal pitresino-rezistent pare a fi dat de insensibilitatea tubului renal distal la acţiunea pitresinei.

În mod normal, hormonul mărește permeabilitatea celulelor tubului distal și a celui colector pentru apă, acțiune favorizată și de hipertonia țesutului interstițial din jurul papilei (fig. 101).

Dacă în tubul contort proximal se absoarbe în mod normal 80—85% din ultrafiltratul glomerular, în ramura descendentă a ansei Henle urina

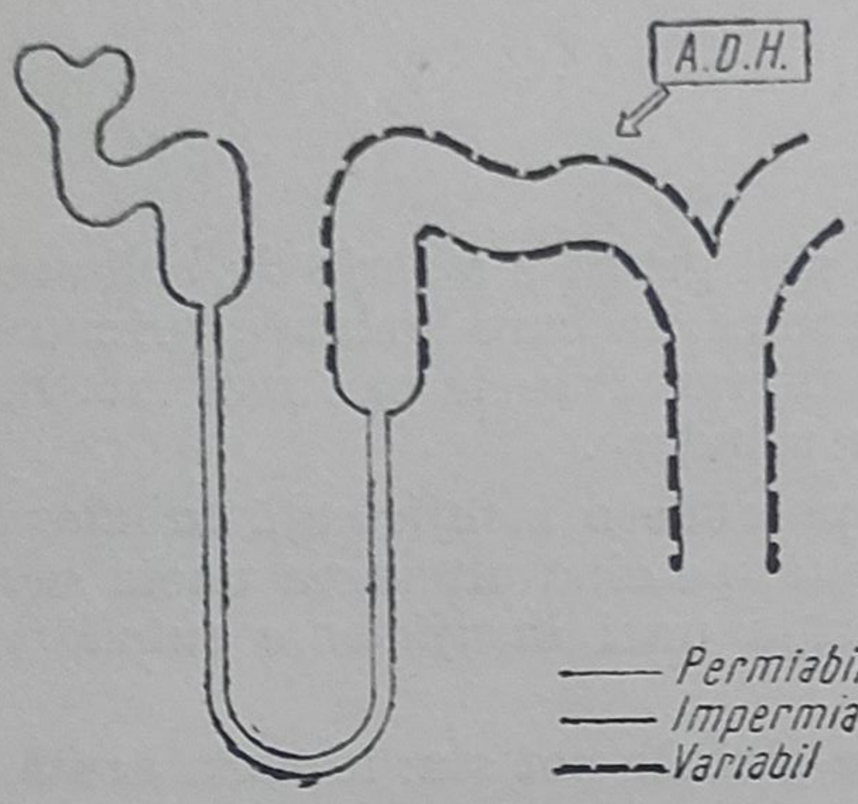


Fig. 101 — Diferențele de permeabilitate a tubului renal pentru apă.

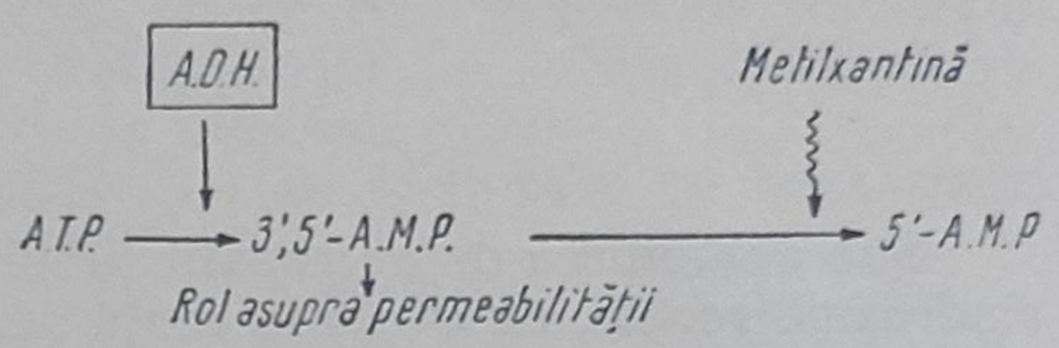


Fig. 102 — Modul de acțiune a vasopresinei la tubul renal.

se concentrează pînă la 1 200 mOsm/l printr-un mecanism multiplicator de contracurent, ca apoi să sufere un proces de diluție pînă în jur de 150 mOsm/l în ramura ascendentă a ansei Henle.

Tubul contort distal, precum și cel colector este supus acțiunii ADH. Mecanismul intim de acțiune al ADH-ului nu este încă elucidat, emițîndu-se o serie de teorii, dintre care menționăm:

— Eliberarea de hialuronidază în celulele tubulare sub acțiunea vasopresinei, hialuronidază care ar duce la hidrolizarea acidului hialuronic din membrana celulară și din interstițiu, avînd ca rezultat o creștere a permeabilității celulelor pentru apă. Ipoteza se bazează pe faptul că injecția de vasopresină nu modifică excreția de hialuronidază la copiii suferinzi de diabet insipid renal pitresino-rezistent, pe cînd răspunsul este pozitiv la mamă.

— Fixarea vasopresinei de cele două molecule de sulf care intră în alcătuirea punții disulfidice sau pe grupele sulfhidrilice din membrana celulară duce la o mărire a porozității acestuia, avînd ca efect o creștere a permeabilității pentru apă (Foug și colab., Rasmussen și colab., Schwartz și colab.).

— Vasopresina stimulează sinteza de adenozin-3-5-fosfat sau AMP ciclic, substanțe care au un rol în permeabilitatea membranei (Orloff și Handler, Brown și colab., Edelman și colab.) (fig. 102).

Perturbarea oricăreia din reacțiile menționate poate avea ca consecință, apariția manifestărilor clinico-biologice de diabet insipid renal pitresino-rezistent.

În explicarea patogeniei diabetului insipid renal pitresinorezistent, în afară de teoria insensibilității tubului renal la acțiunea vasopresinei, au mai fost emise următoarele ipoteze care au fost mai puțin îmbrățișate din lipsă de argumente convingătoare:

— o anomalie a mecanismului de contracurent care ar duce la elaborarea unei urini cu densitate mică, ipoteză care nu poate fi suficient de convingător argumentată;

— o creştere a debitului urinar, care poate fi rezultatul unei scurtări a tubului proximal;

— o absenţă a producţiei ADH;

— producerea de către hipotalamus a unui hormon anormal, care se fixează pe celula tubulară anihilînd efectul pitresinei endogene;

— o inactivare rapidă a ADH-ului, argumentată prin faptul că injectarea unor doze mari de pitresină la bolnav cu diabet renal pitresino-rezistent duce la apariţia unor dureri abdominale întocmai ca la un individ normal.

Anatomie patologică. În marea majoritate a cazurilor, examinarea rinichiului cu tehnicile clasice şi cu microscopie electronică nu evidenţiază nici un fel de anomalie. Totuşi, într-un număr redus de cazuri, se remarcă prezenţa în exces a anselor Henle în corticală, ceea ce pledează pentru o scurtare a tubului proximal.

Mac Donald reuşeşte să evidenţieze, într-un caz, scurtarea tubului proximal prin microdisecţia nefronului.

Simptomatologie clinică. Debutul afecţiunii se poate produce la vîrsta de sugar sau copil. În funcţie de momentul debutului, simptomatologia clinică poate îmbrăca două aspecte individualizînd în acest fel două forme clinice, cea a sugarului şi a copilului mare.

1. *La sugar,* debutul afecţiunii este legat de întreruperea alimentaţiei naturale, cu trecerea la un alt preparat de lapte care are o încărcătură osmotică mai mare.

Tabloul clinic este dominat de o simptomatologie digestivă (vărsături, anorexie, constipaţie, accidente de deshidratare, febră de tip neinfecţios). Importante, dar adesea insuficient sesizate de părinţi sînt *setea exagerată şi poliuria* (semne majore) care pot să orienteze diagnosticul spre diabetul renal.

Treptat se poate instala o întîrziere în dezvoltarea staturo-ponderală. Mai rar se înregistrează o întîrziere psihomotorie prin leziuni cerebrale cauzate de hipernatremie.

Evocatoare pentru diagnosticul de diabet insipid renal la sugar este existenţa unui alt caz de boală cunoscut în familie.

Examenele de laborator evidenţiază o densitate urinară scăzută (1 001—1 008) şi nemodificată de proba cu pitresină, o hipernatremie în jur de 160 mEq/l asociată cu hipercloremie adesea peste 120 mEq/l.

În perioadele de dezvoltare se poate constata o creştere a ureei sanguine, o acidoză metabolică, proteinurie. Restul probelor de explorare renală sînt normale.

2. *La copilul mare,* trecut de 3—4 ani, simptomatologia diabetului insipid pitresino-rezistent este mai săracă, dar mai uşor evidenţiabile unele simptome ca: setea, poliuria, enurezis. Surprinderea unui ritm de creştere întîrziat este posibil după o perioadă mai îndelungată de evoluţie a afecţiunii.

Forme clinice. După cum am mai menţionat, în funcţie de momentul debutului au fost descrise două forme clinice: diabetul insipid pitresino-rezistent al sugarului şi diabetul insipid pitresino-rezistent al copilului mare.

Diagnostic pozitiv și diferențial. Diagnosticul de diabet insipid pitresino-rezistent poate fi susținut pe baza coroborării datelor: *anamnestice* (existența unor cazuri de boală similară în familie); *clinice* (poliurie cu densitate urinară scăzută, polidipsie, vărsături, constipație, accidente de deshidratare); *biologice* (hipernatremie și hipercloremie cu creșterea presiunii osmotice plasmatice) și *terapeutice* [lipsa de răspuns (normal scăderea diurezei, densitate urinară normală) la injectarea extractului de hipofiză posterioară].

Diagnostic diferențial. Diferențierea diabetului insipid renal pitresinorezistent ereditar față de alte tipuri de diabete insipide întîmpină dificultăți mai mari sau mai mici.

Diagnosticul diferențial, mai ales la sugar, unde tabloul clinic este dominat de simptomatologia digestivă, obligă la trecerea în revistă a cauzelor ce produc vărsături cronice. Dintre acestea citățm: diverticulii esofagieni, malpozițiile cardiotuberozitare, stenoza hipertrofică de pilor, plicatura gastrică, hernia diafragmatică, stenozele intestinale, anomaliile de rotație ale intestinului subțire și colonului.

Tranșant în confirmarea sau infirmarea acestor cauze de vărsături este examenul radiologic al tubului digestiv, cu evidențierea malformației.

La copilul mai mare, la care simptomul dominant este poliuria, este necesară o trecere în revistă a cauzelor poliuriilor. Determinarea densității urinare permite, de la bun început, a diferenția poliuriile în:

1. *Poliurii hipertonice*, în care densitatea urinară spontană depășește frecvent 1 020 sau 300 miliosmoli la litru întîlnite în: a) poliuria diabetică; b) poliuria ureică din insuficiența renală cu filtrare glomerulară bună; c) poliuria cu pierdere de sodiu întîlnită în două circumstanțe (insuficență renală cu pierdere abundentă de sare, cum ar fi în polichistoza renală și pielonefrită, unele insuficiențe corticosuprarenale cu deficit predominant de mineralcorticoizi).

2. *Poliurii hipotonice*, cu o densitate sub 1 005 sau presiune osmotică sub 270 miliosmoli/litru, hipotonie care este dată de o creștere a excreției de apă liberă. Poliuriile hipotonice pot fi produse prin: a) încărcare cu apă (polidipsie primară); b) absența producerii hormonului antidiuretic realizînd diabetul renal; c) insensibilitatea tubului renal la hormonul antidiuretic de cauză congenitală sau dobîndită, realizînd poliuriile nefrogene.

Diferențierea acestor forme se poate face urmărind răspunsul la injectarea pitresinei (1 U la sugar, 3 U între 1—3 ani, 4 U între 3—6 ani, 5 U între 6—8 ani, 6 U între 8—11 ani, 7 U între 11—13 ani și 8 U peste 13 ani, după unii nu se va depăși 5 U după vîrsta de 6—8 ani) după o prealabilă încărcare lichidiană de 15 ml/kg·corp. În primele două cazuri se obține o reducere a diurezei și a *clearance*-ului apei libere cu creșterea densității urinare. Din contra, în a 3-a eventualitate se asistă la o insensibilitate a tubului renal la hormonul antidiuretic exogen, fără să se înregistreze o modificare a diurezei, a *clearance*-ului apei libere și a densității urinare.

Stabilirea unei suferințe de diabet renal pitresinorezistent impune a preciza dacă este vorba de un diabet insipid renal pitresino-rezistent

ereditar sau primar ori de unul secundar. Diferenţierea se face prin excluderea următoarelor afecţiuni care induc un diabet renal insipid pitresino-rezistent secundar.

I. Tubulopatii congenitale:

1. Diabete renale ereditare:
   — diabet complex: sindrom de Toni-Debré-Fanconi,
   — hipercalciurie idiopatică,
   — hipokaliemie cu kaliurie.
2. Acidoză tubulară:
   — sindrom Butler-Albright

II. Alte nefropatii:

1. Nefroftizia
2. Hipoplazia renală cu oligonefronie.

III. Tulburări metabolice congenitale:

1. Hipokaliemie:
   — sindrom Conn,
   — spoliere de K.
2. Hipercalcemie:
   — hiperparatiroidie,
   — osteolită paraneoplazică,
   — maladia Burnett,
   — sarcoidoză,
   — intoxicaţie cu vitamină D.

IV. Rinichi polichistic

V. Pielonefrite

VI. Uropatii obstructive

1. Malformaţii urinare,
2. Obstacole incomplete.

VII. Alte afecţiuni

1. Amiloidoza,
2. Drepanocitoza,
3. Mielomul.

Evoluţie. Prognostic. Afecţiunea are o evoluţie îndelungată, practic toată viaţa. Cu toate acestea, prognosticul este, în general, bun prin echilibrul relativ în care se află bolnavul.

Probleme mai deosebite se ridică în momentul apariţiei unei infecţii intercurente sau a unui sindrom acut de deshidratare.

Tratament. În diabetul insipid renal pitresino-rezistent ereditar nu se poate institui un tratament etiologic.

Tratamentul patogenic, singurul posibil, are ca obiectiv reducerea încărcăturii osmotice, plasmatice şi scăderea eliminării urinare de apă liberă. Aceste obiective pot fi atinse pe două căi:

1. *Regim dietetic,* în cadrul căruia se caută a se reduce la minimum posibil aportul de săruri minerale. Se vor evita alimentele ce produc o încărcătură osmotică ridicată ca: laptele de vacă, legumele, fructele, conservele, mai ales cele preparate cu sare sau saramură, ciocolata şi, bineînţeles, sarea adăugată la mîncare.

Ca alimente admise în orice cantitate menționăm: laptele de mamă, lapte de vacă fără sare (Pennac), orez, tapioca, porumb, margarină, zahăr, miere. Carnea, peștele, pîinea fără sare se indică în cantitate moderată.

Nu se va institui un regim hidric restrictiv; apa va fi dată după necesitate și repartizată atît ziua cît și noaptea.

2. *Administrarea de diuretice* ca: hidroclorotiazida (în doză de 1—2 mg/kg/zi sau 1/4 tabletă la sugar, 1/2 tabletă la preșcolari și 1/2—1 tabletă la copii) care, paradoxal acțiunii sale diuretice, în cazul diabetului insipid renal pitresino-rezistent micșorează diureza apoasă. Același efect îl au și: aldactona, furosemidul și acidul etacrinic. Modalitatea generală de acțiune a acestor diuretice este scăderea nivelului seric de sodiu, cu eliminarea lui la tubul urinar și diminuarea senzației de sete. Utilizarea diureticelor se limitează la acele cazuri la care hiperelectrolitemia nu poate fi stăpînită prin dietă.

Tratamentul complicațiilor reclamă instituirea unor măsuri energice de tratare a infecțiilor contractate și de rehidratare intravenoasă dirijată în cazul apariției episoadelor acute de deshidratare.

II. DIABETUL RENAL GLICOZURIC

Diabetul renal glicozuric se caracterizează prin glicozurile în prezența unei glicemii normale. Suferința pare primitiv-renală și nu pot fi incriminați în geneza ei factori toxici, infecțioși, nervoși sau endocrini.

Etiologie. Diabetul renal glicozuric este o maladie ereditară cu mod de transmitere autozomal-dominant. Incidența bolii este apreciată de Folin la 1—2%, interesînd în mod egal cele două sexe.

Boala are un caracter familial, primele manifestări apar în copilărie, semnul dominant fiind glicozuria. Este posibilă și asocierea cu alte manifestări de insuficiență tubulară proximală (hiperfosfaturie, hipercalciurie, hiperaminoacidurie).

Anatomie patologică. Primul care a făcut descrierea leziunilor anatomopatologice în diabetul renal glicozuric a fost Monasterio, evidențiind în zona corticală a preparatelor obținute prin puncție bioptică renală prezența unor tubi cu aspect patologic, toți fiind situați în aceeași zonă și fără interpunerea între ei a unor tubi de aspect normal. Leziunile se caracterizează printr-o dilatare a tubilor contorți proximali, epiteliul de acoperire fiind turtit. Nu au fost semnalate alte leziuni inflamatorii sau degenerative. Monasterio consideră că este vorba de o malformație de tip displazic (alterarea morfologiei normale tubulare) asociată cu una hipoplazică (epiteliul tubular turtit).

Patogenie. Luînd ca bază pragul sanguin de apariție a glucozei în urină (TG) și capacitatea maximă de transport (Tm) Bradley și colab. și Reubi și colab. descriu două tipuri de diabet renal:

— diabetul renal de tip A sau diabetul renal adevărat caracterizat printr-o reducere atît a TG cît și a Tm G;

— diabetul renal tip B sau pseudodiabetul renal, în care Tm G este normal în condițiile unui TG scăzut.

Simptomatologie. Simptomul dominant este glicozuria permanentă și constantă (atît à jeun cît și după masă), neinfluențată de aportul glucidic alimentar, glicozurie care în medie se cifrează la 10—30 g/24 h putînd ajunge chiar 100—200 g/24 h (în cazuri rare).

Glicemia este normală sau ușor scăzută iar proba hiperglicemiei provocate nu urcă peste 1,70 g‰.

Glicozuria se poate însoți, uneori, de semnele hipoglicemiei ca transpirații, cefalee, psihastenie. Excepțional, glicozuria mare antrenează o diureză osmotică cu poliurie, polidipsie la care să se adauge și polifagia imitînd un diabet zaharat.

Probele de explorare renală evidențiază: un examen de urină normal, cu absența proteinuriei și un sediment urinar normal; absența hiperazotemiei; probe funcționale renale normale, exceptînd proba Govaerts care evidențiază reducerea TG și Tm G.

Diagnosticul de diabet renal glicozuric poate fi afirmat în următoarele circumstanțe:

— glicozurie permanentă și constantă, deci prezentă în toate probele de urină, atît *à jeun* cît și postprandial;

— glicemie *à jeun* normală și un test de toleranță la glucoză normal.

Încadrarea afecțiunii în limitele acestor „ecuații" impune diferențierea diabetului renal adevărat (prin caracterul familial al glicozuriei la care se asociază scăderea TG și a Tm G) de pseudodiabetul renal (absența caracterului familial, antecedente hipertensive și prezența glicozuriei cu Tm G normal și a TG scăzut).

Diagnosticul diferențial se face cu:

— diabetul zaharat: glicozurie, glicemie mărită, testul de toleranță la glucoză caracteristic;

— alte meliturii — galactoză — pe baza cromatografiei;

— diabetul fosfoglucidic atestat de determinarea fosforului seric și urinar (hipofosfatemie cu fosfaturie) și a examenului radiologic;

— glicozuria — aminoaciduria familială — prin cercetarea aminoacidemiei, aminoaciduriei și studiilor cromatografice;

— sindromul de Toni-Debré-Fanconi prin prezența triadei glicozurie, fosfaturie, aminoacidurie;

— glicozuria bolii Wilson, în care alături de glicozurie se întîlnește hiperaminoacidurie, hipercuprurie, la care se asociază un sindrom striopalidal, ciroză atrofică, pigmentare a pielii, inelul Kayser-Fleischer, hepatosplenomegalie, iar examenul la lampa cu fantă evidențiază leziuni caracteristice corneene;

— alte glicozurii ortoglicemice simptomatice sau secundare din: boli endocrine (boli hipofizare, hipersecreție de hormoni corticosuprarenali, adenom pancreatic); intoxicații cu Pb, Hg, uraniu; glicozurii din afecțiuni renale: pielonefrite.

Evoluție. Prognostic. Evoluția diabetului renal glicozuric se face ani de zile fără accidente și fără a afecta starea de longevitate sau sănătate a bolnavului.

Tratamentul este diferențiat, după cum se adresează unui diabet renal glicozuric primitiv sau secundar.

Formele primitive nu reclamă nici o sancțiune terapeutică. Rareori este indicată administrarea diabetică a unui supliment glucidic echivalent cu pierderile urinare, suprimînd astfel eventualele manifestări hipoglicemice.

În formele secundare sînt salutare măsuri ca: înlăturarea unor cauze cum ar fi: toxicele, dereglările endocrine sau administrarea de riboflavină în cazul carenței în B_2.

III. DIABETUL RENAL FOSFATURIC (RAHITISMUL HIPOFOSFATEMIC VITAMINOREZISTENT FAMILIAL)

Diabetul renal fosfatemic este o afecțiune caracterizată: *clinic* prin semne de rahitism sau osteomalacie rezistente la terapia cu vitamina D și *biochimic* printr-o fosfaturie cu hipofosfatemie ca o consecință a perturbării resorbției fosforului anorganic la nivelul tubului renal.

Etiologie. Maladia este ereditară, cu mod de transmitere autozomal-dominant și influențat de sex. Femeile transmit tara atît băieților cît și fiicelor, iar bărbații numai fiicelor; de asemenea, femeile sînt mai puțin afectate de boală, putînd prezenta numai o hipofosfatemie asimptomatică.

Vîrsta la care se instalează de obicei rahitismul este sfîrșitul primului an și începutul celui de-al doilea an de viață, rar în marea copilărie.

Anatomie patologică Nu s-au identificat leziuni renale în diabetul renal fosfaturic.

Patogenie. În lumina cunoștințelor actuale, se consideră că în patogenia rahitismului hipofosfatemic vitaminorezistent familial intervin următoarele mecanisme patogenetice:

— o tulburare primitivă de absorbție intestinală de calciu, care atrage după sine și un defect de absorbție a fosfaților;

— o tulburare secundară de tip hiperparatiroidic secundară, care antrenează o inhibiție a reabsorbției tubulare a fosfaților.

Cele enunțate mai sus sînt sprijinite de următoarele argumente:

— bilanțul calcic arată totdeauna o diminuare a utilizării digestive a calciului cu valori foarte ridicate ale calciului fecal;

— perfuzia intravenoasă de calciu în doză de 500 mg pe m^2 suprafață corporală determină o fixare scheletală de 63—91%, ceea ce denotă o mare aviditate a sistemului osos față de calciu;

— *clearance-ul* fosforului este întotdeauna foarte mult crescut, cu un coeficient de reabsorbție tubulară moderat scăzută între 55—90% și care crește pînă la 88—99% după perfuzia intravenoasă de calciu în doză de 500 mg/m^2 suprafață corporală.

Simptomatologie. Debutul afecțiunii se plasează la sfîrșitul primului an și începutul celui de-al doilea an de viață.

Simptomatologia clinică este suficient de precis conturată ca să trezească suspiciunea unui rahitism vitaminorezistent hipofosfatemic, mani-

festată prin tulburarea creșterii (ce duce la nanism) și deformații scheletale considerabile. Instalarea nanismului și a deformărilor scheletale pot fi precedate de o mare fatigabilitate, dureri osoase, întîrzieri în mers și uneori hipotonie musculară.

Nanismul se instalează în cîțiva ani, ca o consecință a unui ritm de creștere scăzut, este disarmonic cu micromielie. Capul, gîtul, trunchiul sînt de talie normală, pe cînd membrele, în special cele inferioare, sînt scurte și deformate, palmele și plantele pătrate și îngroșate. Faciesul bolnavilor are un aspect particular, cu frunte olimpiană, lărgirea bazei nasului, hipertelorism, fantă palpebrală cu oblicitate antimongoliană.

Deformările osoase interesează în special rahisul și membrele inferioare. Coloana vertebrală prezintă adesea o lordoză extremă, la care se asociază o cifoscolioză. Pelvisul poate suferi diverse deformări care să ducă, mai tîrziu, la fete, la nașteri dificile. Membrele inferioare pot să aibă deformări simetrice, cum ar fi picioare în X ori *omega* sau asimetrice. *Coxa vara* este mai rar întîlnită. Semnele radiologice sînt foarte asemănătoare cu cele din rahitismul carențial, ca: pierderea structurii nucleilor epifizari; deformări cupuliforme sau neregulate a metafizelor, mai evident la genunchi, pumn, gleznă; curburi diafizare la membrele inferioare; *coxa vara*, anomalii de bazin și vertebrale.

Examenul sîngelui arată: hipofosfatemie constantă (între 1—3 mg%) cu păstrarea acestor valori chiar și atunci cînd tabloul clinic și radiologic se amendează, hipofosfatemia fiind concordantă cu *clearance*-ul fosforului; normocalcemia; nivel sanguin de vitamina D_2 normal; fosfatazele alcaline, moderat crescute.

Examenul de urină arată absența proteinuriei, glicozuriei, aminoaciduriei și un sediment urinar normal. Probele funcționale renale sînt normale. Caracteristică și constantă este însă o hiperfosfaturie și o hipocalciurie. *Clearance*-ul calciului este foarte scăzut, pe cînd *clearance*-ul fosforului este mult crescut putînd atinge valori pînă la de 20 de ori față de normal. Raportul dintre fosforul urinar și cel seric crește peste 30 (normal 18 ± 2).

Proba cu vitamina D, ca și testul Ellswort-Howard este negativ, indicînd tulburarea de la nivelul tubilor renali. Biopsia osoasă arată aceleași aspecte ca în rahitismul carențial; numai la nivelul diafizelor există un aspect particular „în mozaic".

Forme clinice. Au fost descrise pînă în prezent: forma comună de rahitism vitaminorezistent hipofosfatemic; osteomalacia cu hipofosfatemie vitaminorezistentă; hipofosfatemia asimptomatică.

În funcție de numărul indivizilor afectați, există: forma familială și forma solitară.

Diagnostic diferențial. Diagnosticul se pune pe baza asocierii semnelor de rahitism apărute la sfîrșitul primului an de viață sau la începutul celui de-al doilea an, neinfluențate de terapie cu vitamina D, la care se asociază sindromul humoral caracteristic, dominat de hipofosfatemie și de *clearence*-ul fosforic mare.

Diagnosticul diferenţial poate întîmpina, uneori, serioase dificultăţi.

1. *Diferenţierea rahitismului vitaminorezistent* de rahitismul comun carenţial se face cu relativă uşurinţă, coroborînd vîrsta apariţiei afecţiunii cu aspectul clinico-radiologic, tabloul umoral şi răspunsul la terapia cu vitamina D. Pe plan biologic, sensibilitatea rahitismului la vitamina D se poate afirma pe baza a două teste: creşterea rapidă a fosfatemiei şi creşterea coeficientului de utilizare digestivă a calciului după administrarea unei doze minime de 2 000 U. vitamină D cîteva zile.

2. *Diferenţierea rahitismului vitaminorezistent hipofosfatemic* de disostoza metafizată tip Smith din condrodistrofiile genotipice întîmpină uneori serioase dificultăţi întrucît le apropie pînă la identitate: modul de transmitere dominant intrafamilial; analogia de manifestare clinicoradiologică.

Diferenţierea se face pe baza tabloului umoral.

3. *Imaginea radiologică* asemănătoare aduce în discuţie două afecţiuni rare la copil:

— Hipofosfatazia ereditară, mai ales în forma tardivă, cînd poate evoca un rahitism vitaminorezistent. Le deosebeşte însă valorile scăzute ale fosfatazei alcaline, modul de transmitere recesiv şi evidenţierea fosfoetanolaminei pe cromatografie.

— Hiperparatiroidia primitivă a copilului, ce poate îmbrăca imaginea radiologică a rahitismului, dar le diferenţiază tabloul umoral cu hipercalcemie şi hipercalciurie.

4. *Diferenţierea de rahitismele renale* întîlnite în următoarele circumstanţe:

a) Insuficienţa renală cronică, în care, frecvent, se întîlnesc modificări osoase de tip rahitic, osteoporotic, osteoză paratiroidiană sau osteoscleroză. Se asociază o hipofosfatemie cu hipocalcemie, hipercalciurie, şi o diminuare a absorbţiei intestinale de calciu. Prezenţa semnelor de insuficienţă renală globală şi răspunsul bun la administrarea zilnică de 5 000—20 000 U.I. vitamină D permite diferenţierea de rahitismul rezistent hipofosfatemic.

b) Rahitismul din acidoza tubulară cronică se diferenţiază de cel hipofosfatemic prin hipercalciuria considerabilă şi prin răspunsul bun la administrarea de bicarbonat sau citrat de sodiu.

c) Rahitismele din cistinoză, sindromul de Toni-Debré-Fanconi, sindromul Löwe, sindromul Luder-Sheldon se pot diferenţia de cel hipofosfatemic prin răspunsul bun la vitamina D şi bicarbonat de sodiu.

Evoluţie. Prognostic. Evoluţia bolii este cronică. La sfîrşitul perioadei de creştere există o tendinţă de vindecare spontană clinică şi radiologică. Nu este însă vorba de o vindecare definitivă, ci de o trecere într-o fază de latenţă, cu reactivare ulterioară în perioadele de graviditate şi de lactaţie.

Important de semnalat este faptul că maladia nu evoluează niciodată către insuficienţa renală cronică.

Tratamentul medicamentos este de prim ordin şi constă din administrarea prelungită de vitamina D_2 sau D_3 în doză mare 0,5—10 mg/zi. Întrucît cu aceste doze există riscul de a produce intoxicaţii, adaptarea

dozelor după necesităţile individuale se va face în mediu spitalicesc. În timpul curei efectuate la domiciliu, părinţii vor fi avertizaţi de posibilitatea apariţiei anorexiei, poliuriei şi setei ca semne ale intoxicaţiei vitaminice, reclamînd o scădere a dozei.

Adaptarea se va face mărind, progresiv, cantitatea de vitamină D pînă la scăderea fosfatazelor alcaline, creşterea fosfatemiei peste 2,5 mg% cu menţinerea unei calcemii de 100 mg/l şi a unei calciurii de 5 mg/kg/zi (sau reacţie Sulckowitsch pozitivă). Concomitent se va asigura un aport calcic de 500—600 mg/zi şi o suplimentare în fosfor de 500 mg/zi.

Tratamentul cu vitamină D duce la dispariţia asteniei, revenirea la un ritm de creştere normal, dar fără recuperarea deficitului anterior începerii tratamentului, ameliorarea semnelor osoase, revenirea calcemiei la normal. Uneori, în cursul tratamentului, pot să survină intoxicaţii brutale cu vitamina D la copii care pînă atunci tolerau foarte bine doza administrată. Nefrocalcinoza secundară a fost semnalată în unele cazuri. Tratamentul cu vitamina D se continuă pînă la sfîrşitul perioadei de creştere.

Este important ca depistarea să se facă precoce, chiar din primul an de viaţă în cazul fratriei, întrucît începerea tratamentului cît mai precoce duce la obţinerea celor mai bune rezultate.

Tratamentul ortopedic este chemat să aducă ameliorări în funcţia de locomoţie.

IV. HIPOKALIEMIA CRONICĂ CU HIPERKALIURIE

Hipokaliemia cronică cu hiperkaliurie se caracterizează *clinic* prin semne de deficit staturo-ponderal, poliurie şi tulburări digestive şi *biologic* prin hipokaliemie cu hiperkaliurie, hiponatremie, normonatriurie şi alcaloză hipocloremică.

Etiologie. Hipokaliemia cronică cu hiperkaliurie poate fi:

1) *primară* sau *idiopatică*, îmbrăcînd adesea un caracter familial, atingînd mai mulţi copii din aceeaşi fratrie şi interesînd ambele sexe. Părinţii sînt indemni. Aceasta pledează pentru o transmitere autozomală recesivă;

2) *secundară* unor afecţiuni (a) *renale* (acidoză tubulară cronică, cistinoză, pielonefrită cronică); (b) *suprarenale* cu hiperaldosteronism (adenom suprarenalian, hiperplazie suprarenaliană, tumoră malignă suprarenaliană); (c) *digestive* — diaree clorată cu alcaloză.

Patogenie. Pentru explicarea perturbărilor survenite în metabolismul potasiului s-au emis două teorii:

1. Teoria nefropatiei tubulare funcţionale primitive după care s-ar produce o pierdere electivă, renală, de potasiu. Pierderea renală de potasiu explică hipokaliemia, tulburările de concentraţie urinară, alcaloză şi tendinţa la hipercalcemie.

Depleţia potasică antrenează o accelerare a hormonosintezei, corticosuprarenale cu creşterea sintezei de aldosteron precum şi o hipertrofie a aparatului juxtaglomerular cu o producţie exagerată de renină. Absenţa răspunsului presor al angiotensinei ar fi explicat de „obişnuinţa" vaselor la renină.

2. Teoria insensibilităţii vaselor la angiotensină. Insensibilitatea vasculară la angiotensină declanşează un şir de reacţii secundare cu: hipertrofia aparatului juxta-

glomerular cu hipersecreţie de renină şi creşterea nivelului angiotensinei care antrenează o creştere a sintezei de aldosteron şi de corticosteron.

Hiponatremia este explicată prin fuga de sodiu în celule.

Anatomie patologică. Tabloul anatomopatologic a putut fi precizat prin studii necroptice şi bioptice.

Rinichii au un aspect macroscopic normal.

Microscopic s-au evidenţiat: (a) leziuni glomerulare inconstante, cu atrofii glomerulare, hialinizare progresivă a floculusului şi simfiza anselor capilare; (b) leziuni predominent tubulare cu o notă distinctă pentru porţiunea proximală a tubului contort, unde se remarcă prezenţa unor celule mărite de volum, cu vacuole voluminoase la polul apical şi porţiunea distală a tubului contort cu dilatarea lumenului tubular şi degenerescenţă atrofiantă a celulelor, (c) în interstiţiu se întîlneşte un aspect de fibroză.

Suprarenalele se prezintă normale macroscopic, dar microscopic s-au evidenţiat uneori infiltraţii lipoidice cu bulversarea citoarhitectonicii celor 3 zone din corticală.

Simptomatologie. Debutul afecţiunii se produce în prima copilărie. Afecţiunea realizează un tablou clinico-biologic cu:

1. *Semne clinice.* ● *Poliuropolidipsia* constituie semnul cel mai precoce dar şi cel mai constant, asociindu-se adesea cu accidente acute de deshidratare şi croşete febrile neexplicate.

● *Tulburările digestive* cu o diaree cu caracter cronic, prin care se pierd multe săruri, antrenează o stare de deshidratare cronică. Secundar stării de deshidratare apar anorexia şi vomismentele. Mai rar, diareea este înlocuită de constipaţie.

● *Întîrzierea staturo-ponderală* este cu atît mai evidentă, cu cît afecţiunea evoluează de mai mult timp. Alături de un panicul adipos slab reprezentat, se constată că musculatura scheletală este atrofiată, copiii avînd o activitate de joc moderată dar cu intelectul integru.

● *Crizele de tetanie* recidivantă constituie un semn mai rar întîlnit.

2. *Semnele renale* sînt relativ sărace. Exceptînd poliuria importantă, pitresino-rezistenţa şi un pH urinar apropiat de normal, restul investigaţiilor cum ar fi: *clearance*-ul glomerular, funcţiile tubulare exceptînd kaliuria marcată, urografia — sînt normale.

3. *Sindromul biologic* este reprezentat de:

— *Hipokaliemie importantă* şi constantă, însoţindu-se de kaliurie normală sau mărită. Fie că este o eliminare normală sau mărită de potasiu urinar, se produce o deperdiţie de potasiu din organism, deperdiţie care a fost apreciată pe baza studiului potasiului muscular a fi de 10—20%.

— *Hiponatremie cu normonatriurie.* Disociaţia între nivelul plasmatic scăzut de sodiu şi natriuria normală indică o pierdere renală de sodiu. Dozarea sodiului din ţesuturi a demonstrat că hiponatremia este consecinţa trecerii sodiului din spaţiul extracelular în celulă, realizînd astfel un pseudosindrom de pierdere de sare.

— *Alcaloză hipocloremică* cu o cloremie mult scăzută în prezenţa unui pH sanguin şi bicarbonat plasmatic normal.

— *Hiperlipemie*, realizată pe seama creşterii acizilor graşi liberi, trigliceridelor şi colesterolului.

— *Hipercalcemie*, mai rar normocalcemie.

4. *Semnele radiologice* scheletale îmbracă fie un tablou de întîrziere a maturaţiei osoase, fie de anomalii osoase de natură variată, cum ar fi aspecte de rahitism, osteomalacie, osteogeneză imperfectă, osteodistrofie de insuficienţă renală.

Importantă este constatarea că atunci cînd dezvoltarea staturo-ponderală este normală, lipsesc semnele osoase.

Diagnostic pozitiv. Se face pe baza sindromului clinico-biologic-radiologic descris mai sus.

Diagnostic diferenţial. Hipokaliemia cronică impune să se facă diagnosticul diferenţial cu 2 categorii de afecţiuni: hiperaldosteronismul primar şi nefropatiile cu pierdere urinară de potasiu.

1. *Hiperaldosteronismul primar* se aseamănă cu hipokaliemia cronică prin: polidipsie, tulburări digestive, crize de tetanie şi paralizie, biologic prin hipokaliemie cu alcaloză hipocloremică şi poliurie pitresino-rezistentă, dar se deosebeşte net prin prezenţa hipertensiunii arteriale, valori crescute ale sodiului plasmatic şi un nivel ridicat, mai rar normal de aldosteron.

Uneori devine utilă efectuarea probei de încărcare cu antagonişti ai aldosteronului. În hiperaldosteronism se produce imediat o mărire considerabilă a natriurezei cu o corectare a kaliemiei, acţiune care este minimă în hipokaliemie cronică idiopatică.

2. *Nefropatiile cu pierdere urinară de potasiu*, din care amintim:

a) *Cistinoza* care poate realiza un tablou analog prin poliurodipsie, tulburări digestive, deficit staturo-ponderal, leziuni osoase, accese de tetanie sau paralizii. Se deosebesc însă de hipokaliemia cronică idiopatică prin semnele de atingere tubulară cu aminoacidurie, fosfaturie, într-un context clinic de hepatosplenomegalie şi adenopatie. Evidenţierea cristalelor de cistină în rinichi, cornee sau măduva osoasă este patognomonică.

b) *Acidoza tubulară cronică*, ce se însoţeşte de hipokaliemie, dar este tranşantă, acidoză hipercloremică plasmatică şi absenţa scăderii pH urinar la încărcarea acidă.

c) *Sindromul de Toni-Debré-Fanconi* idiopatic se poate însoţi de hipokaliemie cronică, dar asocierea hipokaliemiei cu semne de atingere tubulară complexă lămureşte diagnosticul.

d) *Pielonefrita cu pierdere de potasiu* se întîlneşte mai frecvent ca pielonefrita secundară unor uropatii malformative. Diagnosticul este dat de prezenţa piuriei cronice şi evidenţierea leziunilor interstiţiale de natură inflamatorie.

e) *Forma renală a periarteritei nodoase* care, în afara hipokaliemiei şi a sindromului de pierdere de sare se însoţeşte şi de hematurie cu hipertensiune arterială.

Evoluţie. Prognostic. Evoluţia afecţiunii este cronică; cronicizarea care este întreţinută de instituirea unei terapeutici corectoare. Evoluţia este agravată de infecţiile intercurente şi de o insuficienţă renală glo-

bală. Apariţia infecţiilor intercurente este favorizată de echilibrul ionic precar, iar terapeutica este dificilă. Instalarea unei insuficienţe renale progresive poate fi consecinţa unei pielonefrite ce însoţeşte adesea pierderea de potasiu, sau unui sindrom de insuficienţă glomerulară.

Tratamentul este în exclusivitate simptomatic, constînd în utilizarea unui antagonist al aldosteronului, la care se asociază un aport de sodiu şi potasiu.

Aldactona sau spironolactona se administrează în doză de 10—20 mg/kg corp/24 h, iar suplimentul de Na şi K se adaptează în funcţie de ionogramă. Anumite circumstanţe patologice, dintre care cel mai frecvent infecţiile intercurente modifică brutal echilibrul ionic, impunînd o reechilibrare.

În prezenţa leziunilor osoase se va institui un tratament cu vitamina D, în doze zilnice de circa 40 000 U.I.

V. PSEUDOHIPOMINERAL-CORTICISMUL

Constituie un sindrom individualizat mai recent, atingînd nou-născutul şi sugarul. Se caracterizează: *clinic* prin simptomatologie digestivă cu vărsături, anorexie ce antrenează o stare de deshidratare cronică şi de marasm, precum şi deficit staturo-ponderal; *biologic*, printr-un sindrom de depleţie salină cu scăderea valorilor sodiului şi clorului sanguin, cu fugă urinară de sodiu şi clor şi creşterea valorilor potasiului plasmatic; *terapeutic* prin rezistenţa la administrarea DOCA şi aldosteronului.

Etiologie. Avînd în vedere numărul relativ mic de cazuri descrise pînă în prezent, nu se pot trage concluzii ferme şi definitive.

Atingerea în exclusivitate a băieţilor a permis emiterea părerii transmiterii autozomale recesive legată de sex. Nu s-au putut incrimina alţi factori genetici. Sarcina are o evoluţie normală, naşterea este eutocică iar greutatea la naştere este normală.

Patogenie. Majoritatea autorilor sînt de părere că pierderea de sare ar fi dată de o insensibilitate a tubului renal la acţiunea aldosteronului. Această deficienţă nu influenţează resorbţia normală de sodiu şi consecutivă de clor şi apă la nivelul tubului contort proximal precum şi la ansa lui Henle. Prin lipsa de răspuns la aldosteron, procesul normal de resorbţie a sodiului şi de cedare a potasiului este perturbat la nivelul tubului distal, înregistrîndu-se o pierdere urinară mărită de Na şi consecutiv de Cl cu o retenţie de K. În acest fel se realizează o hipovolemie cu hipotonie plasmatică.

Absenţa de răspuns a celulelor tubului distal poate fi susţinută pe baza creşterii nivelului aldosteronuriei pînă la 900—1 000 micrograme (n=1,5 micrograme) şi a lipsei de răspuns la injectarea de DOCA şi aldosteron.

Caracterul tranzitoriu al tulburării, observat în mai multe cazuri, aduce în discuţie posibilitatea regresiunii lipsei de răspuns a celulelor tubulare la acţiunea aldosteronului sau o adaptare progresivă a organismului la defectul congenital.

Anatomie patologică. Studiile anatomopatologice efectuate prin puncții bioptice renale au evidențiat o structură histologică normală.

Simptomatologie clinică. *Debutul* afecțiunii se situează după un interval liber de 20—40 zile de la naștere, marcat fiind prin: anorexie și vărsături care antrenează o stare de deshidratare, precum și o curbă ponderală staționară sau în scădere.

În *perioada de stare* pe prim plan se situează tulburările digestive obiectivizate prin anorexie și vărsături repetate care nu răspund la schimbările de regim sau administrarea de medicamente. Persistența și caracterul vărsăturilor aduc în discuție posibilitatea unor leziuni organice de tub digestiv cum ar fi: stenoza hipertrofică de pilor, hernia hiatală, duplicatura gastrică.

Consecutiv anorexiei și vărsăturilor se produce o stagnare sau chiar întîrziere a dezvoltării staturo-ponderale pînă la apariția unei stări de marasm.

Cu ocazia unor episoade infecțioase pot apare accidente acute de deshidratare pînă la colaps. Important este de subliniat că *deshidratarea apare în absența diareei și în prezența unei relative poliurii.*

Biologic afecțiunea se caracterizează printr-un sindrom de pierdere de sare cu:

— perturbarea homeostaziei sodiului cu hiponatremie cuprinsă în general între 120—130 mEq, care se însoțește de eliminări sporite de sodiu urinar. Această disociație, întîlnită în cursul unei deshidratări, permite să se susțină existența sindromului de pierdere renală de sodiu;

— perturbarea homeostaziei clorului, manifestată prin hipocloremie cu hiperclorurie, proporționale cu tulburările sodiului;

— perturbarea homeostaziei potasiului, cu hiperpotasemie cuprinsă între 6—7 mEq/l în contextul unei eliminări urinare normale de potasiu;

— dozările hormonale arată niveluri mult crescute ale aldosteronuriei cu valori normale ale eliminării steroizilor suprarenali.

Nefropatia funcțională indusă de pierderea de sare poate antrena ușoara albuminurie, diminuarea puterii de concentrare la 1 017—1 020, ușoară creștere a ureei sanguine și acidoză plasmatică minoră. Se va ține cont de această simptomatologie conexă, fără a ne lăsa induși în eroare în sensul susținerii unei leziuni organice renale.

Diagnosticul pozitiv. Se pune pe baza simptomatologiei clinice enunțate coroborat cu sindromul biologic.

Diagnosticul diferențial se face cu următoarele grupe de afecțiuni:

1) *Afecțiuni digestive* care evoluează în special cu vărsături repetate apărute după un interval liber. Intră în discuție stenoza hipertrofică de pilor, duplicatura gastrică, hernia hiatală, anomalii de rotație ale tubului digestiv. Diferențierea se face pe baza examenului radiologic și a ionogramei sanguine și urinare. O mențiune specială merită fibroza chistică de pancreas, în care există o pierdere extrarenală de sare, dar care clinic poate îmbrăca un tablou asemănător. Diferențierea (de certitudine) se face prin testul sudorii care este negativ în pseudohipomineralocorticism, pozitiv (cu eliminare mărită de Na și Cl) în sudoare în fi-

broza chistică de pancreas. Eliminările de Na urinar sînt foarte scăzute în fibroza chistică de pancreas.

2) *Insuficiențele suprarenale însoțite de sindrom de pierdere de sare*, din cadrul cărora se citează:

— Hipoaldosteronismul izolat care realizează un tablou clinic identic cu pseudomineralocorticismul. Se diferențiază însă prin nivelul extrem de scăzut al aldostenuriei și eficacitatea deosebit de bună a DOCA în afara unui aport suplimentar de sare.

— Hiperplazia congenitală virilizantă a suprarenalelor se însoțește de vărsături; este sugerată de decelarea unei stări de intersexualitate și evidențiată la examenul organelor genitale externe sau de existența în familie a altor cazuri de intersexualitate. Pentru stabilirea diagnosticului este foarte util studiul eliminării steroizilor urinari.

— Alte cauze de insuficiență suprarenală în perioada de nou-născut, cum ar fi cele cauzate de hemoragiile suprarenale, hipoplaziile suprarenale de diverse tipuri, care se însoțesc de o atingere globală a funcțiilor suprarenalei cu eliminări foarte scăzute de aldosteron și steroizi suprarenali.

3. *Nefropatiile cu pierdere de sare.* Un număr mare de nefropatii se pot însoți de un sindrom de pierdere de sare.

În acest cadru intră grupul mare al nefropatiilor tubulare care alături de pierderea de sare se însoțesc de hiperaldosteronism secundar. În astfel de cazuri se asociază însă și o depleție potasică cu hipokaliemie.

Asocierea unor tulburări tubulare caracteristice permite diferențierea din acest grup a acidozei tubulare cronice idiopatice, cistinoza, sindroamele tubulare complexe idiopatice.

Dintre nefropatiile globale congenitale ce pot antrena un sindrom de pierdere de sare se citează oligonefronia, displazia renală (cu sau fără uropatie malformativă).

Ca nefropatii cronice, la care se poate asocia un sindrom de pierdere de sare care să se asemene cu o pseudoinsuficiență mineralcorticoidă însoțită de hiperaldosteronism reacțional se menționează: polichistoza renală, nefrocalcinoza, nefrita interstițială ascendentă sau idiopatică.

Evoluție. În evoluția pseudohipomineral-corticismului există tendința de vindecare spontană în decurs de luni — ani.

Perioada de manifestare clinico-biologică a sindromului reclamă o suplimentare a aportului de sodiu, suplimentare care va fi mai mare în cursul episoadelor infecțioase.

Tratamentul constă din suplimentarea aportului de clorură de sodiu în doză medie de 5 g/zi. Această suplimentare are ca efect o dispariție a tuturor tulburărilor clinice și biochimice, cu îmbunătățirea stării generale, reluarea creșterii staturo-ponderale și o reactivare psihomotorie rapidă.

Apariția unor episoade infecțioase acute a vărsăturilor sau diareei impune o creștere a aportului de clorură de sodiu.

VI. HIPERCALCIURIA IDIOPATICĂ CU NANISM ȘI AFECTARE RENALĂ LA COPIL

Hipercalciuria idiopatică se manifestă *clinic* prin nanism armonios, anomalii scheletice și poliurie pitresinorezistentă, iar *biologic* prin hipercalciurie, cu normocalcemie.

Etiologie. Cauza afecțiunii nu a fost precizată.

Patogenia nu a fost încă precizată. S-au emis o serie de ipoteze, dar niciuna nu a întrunit argumente suficiente pentru a se impune. După acestea, hipercalciuria s-ar datori:

— unei modificări a stării calciului sanguin și urinar, în sensul unei creșteri a fracțiunii neionizate ultrafiltrabile;

— unei tulburări osoase cu existența unui dezechilibru între osteosinteză și osteoliză;

— unei hiperabsorbții de calciu la nivelul mucoasei intestinale;

— unei diminuări a reabsorbției tubulare de calciu, fie datorită unei anomalii a celulelor tubulare, fie unui factor umoral care să acționeze asupra celulelor;

— unui hiperparatiroidism compensat printr-un hipercalcitonism.

Fiziopatologie. Simptomatologia din hipercalciuria idiopatică poate fi explicată astfel:

— Nanismul și osteoporoza sînt secundare deficitului calcic realizat de calciurie. Afirmația poate fi susținută de dovezi experimentale cu producerea osteoporozei și nanismului consecutive unei carențe calcice în prezența unui aport normal de vitamina D, cît și pe argumente clinice (reluarea creșterii după administrarea vitaminei D).

— Tulburările de concentrație urinară sînt date de calciurie. Reducerea calciuriei permite realizarea unei concentrații urinare normale.

— Proteinuria ar fi produsă de tubulopatie. Caracterul tubular al proteinuriei este un argument în favoarea afirmației.

Anatomie patologică. Literatura de specialitate aduce puține referiri la aspectul anatomopatologic din hipercalciuria idiopatică, datorită faptului că în general afecțiunea este mai puțin cunoscută. Singurele mențiuni care se fac vizează aspectul histopatologic obținut prin puncția bioptică renală. Cupele histologice arată fie un aspect normal, fie leziuni de nefrită interstițială, despre care nu se știe încă precis dacă sînt primare sau secundare hipercalciuriei.

Simptomatologie. Debutul afecțiunii se poate face sub diferite forme ca: rahitism cu deficit staturo-ponderal, litiază renală, poliurie pitresino-rezistentă și proteinurie.

Tabloul clinic este în general omogen, cuprinzînd:

1. *Nanismul* îmbracă un caracter armonios și este idiopatic (etiologic nu se poate dovedi o cauză genotipică, viscerală sau endocrină). Deficitul de talie este de 2—6 deviații *standard* sub medie. Greutatea este în general în raport cu talia. Mai rar, s-a observat asocierea nanismului cu alte anomalii ca: malformații otice, oculare sau atingere neurologică.

2. *Tulburările scheletice* sînt constante și pot îmbrăca aspecte de: rahitism, osteoporoză sau întîrzierea maturării osoase.

3. *Semnele de atingere renală* se manifestă prin triada: (a) tulburări de concentrație urinară de intensitate diferită de la caz la caz, asociindu-se uneori cu o poliurie pitresino-rezistentă; (b) proteinurie frecventă care electroforetic îmbracă un aspect tubular; (c) leziuni inconstante de nefrită interstițială.

Simptomele enunțate se pot asocia în grade variabile.

4. *Hipercalciuria* care este un semn important, poate atinge valori pînă la 23 mg/kg/zi (se admit ca valori maxime ale calciuriei normale 6 mg/kg/zi sau 300 mg/1,73 m^2/24 h.

Calciuria poate fi permanentă sau îmbracă un caracter ciclic, cu valori mai mari iarna. Totdeauna calciuria este idiopatică.

Etichetarea unei calciurii idiopatice se face după efectuarea unor examene numeroase și complexe care dau următoarele rezultate:

a) *Studiul static al metabolismului fosfocalcic* arată cifre normale pentru calcemie, fosfatemie, fosfatază alcalină, citratemie și citraturie.

b) *Studiul coeficientului de fixare osoasă a calciului* prin proba cu perfuzie de calciu furnizează valori normale.

c) *Studiul absorbției intestinale a calciului* arată valori normale ale coeficientului de utilizare digestivă a Ca la un regim alimentar normal, pe cînd regimul sărac în calciu nu reduce decît foarte puțin sau foarte tardiv nivelul calcemiei.

d) *Studiul reglării renale al echilibrului acidobazic* evidențiază o reglare normală. Administrarea de clorură de amoniu nu antrenează o acidoză plasmatică, iar administrarea de bicarbonat de sodiu nu diminuă calciuria așa cum se observă în acidozele tubulare cronice.

e) *Studiul sensibilității la vitamina D* (efectuat prin administrarea de vitamină D), nu modifică calcemia și calciuria.

f) *Studiul coeficientului de resorbție tubulară* a fosfaților evidențiază o scădere a fosfaturiei cu creșterea coeficientului de reabsorbție a fosfaților sub perfuzia a 15 mg/kg/calciu, urmat de creșterea fosfaturiei și scăderea coeficientului de reabsorbție tubulară a fosfaților după sistarea perfuziei.

Diagnosticul se pune pe baza tetradei: nanism, anomalii scheletice, afectare renală și hipercalciurie idiopatică.

Diagnosticul diferențial se face avînd în vedere cele 4 simptome principale din hipercalciuria idiopatică.

1. *Nanismul* impune diferențierea de toate tipurile de nanism în mod particular de cele care se însoțesc de afectare renală și hipercalciurie ca: nanismul hipotiroidian și sindromul Turner.

2. *Osteoporoza* se deosebește de osteoporoză prin deficit de tramă proteică în care semnele radiologice sînt identice; se poate însoți uneori de nanism și calciurie. Diferențierea se poate face pe simptome clinice (semne de malnutriție proteică) și biologice (coeficientul de fixare a calciului este scăzut).

3. *Afectare renală* cu poliurie și tulburări de concentrație urinară la care se asociază adesea o proteinurie de tip tubular, impun o

diferențiere față de tubulopatiile cronice; se exclude prîn absența glicozuriei, a tulburărilor acidobazice și aminoaciduriei.

4. *Hipercalciuria idiopatică* va fi diferențiată de hipercalciuriile secundare următorilor factori:

a) *Factori plasmatici* cu hipercalcemia care se însoțește frecvent cu hipercalciurie; creșterea fracțiunii calcice serice legate de acizi organici (cu calcemie normală) poate antrena o calciurie importantă. Precizarea se face prin determinarea calciului total și a celui ionizat precum și prin dozarea citratemiei și citraturiei; acidoza plasmatică crește calciuria prin mobilizarea calciului din oase.

b) *Factorii osoși*, care pot provoca hipercalciurie sînt:

— Defectele de anabolism osos realizate de: tulburări în formarea tramei proteice preosoase; hipofosfatazia congenitală, disostoza metafizată gravă, osteita de imobilizare.

— Osteoliza exagerată întîlnită în: hiperparatiroidie, hipertiroidie, leucoze sau procese tumorale.

c) *Factorii intestinali* care măresc calciuria sînt: aportul alimentar de calciu (ce depășește 1 000—1 500 mg/zi), aportul scăzut de fosfor, creșterea absorbției intestinale de calciu (de exemplu sarcoidoza Besnier-Boeck-Schaumann), cu calciurie normală.

La adult s-a descris o formă entero-renală, în care calciuria este secundară unei absorbții intestinale de calciu mărite și o formă renală în care absorbția intestinală este normală.

Diferențierea acestor două forme se poate face datorită unei duble probe, prima determină procentajul de utilizare digestivă a calciului (normală 20—25% din calciul ingerat), a doua precizează modificarea calciuriei la un regim sărac în calciu. În hipercalciuriile determinate de mărirea absorbției intestinale de calciu, există un coeficient ridicat de utilizare digestivă a calciului, cu o scădere rapidă și puternică a calciuriei sub un regim sărac în calciu. Hipercalciuriile renale se caracterizează printr-un coeficient normal de utilizare intestinală a calciului, cu o reducere mică și tardivă a calciuriei la regimul sărac în calciu.

d) *Factorii renali.* Unele nefropatii predominent tubulare, cum ar fi acidoza tubulară cronică cu hipocitraturie și maladia Wilson, duc la o creștere a calciuriei, necesitînd o diferențiere față de calciuria idiopatică.

e) *Vitamina D* în doze mari poate determina o hipercalciurie cu normocalcemie. În diferențierea hipercalciuriei idiopatice de hipercalciuria prin vitamina D se vor avea în vedere tratamentele anterioare cu doze mari de vitamina D (precizare care se face anamnestic) și hipersensibilitatea la doze obișnuite de vitamina D (hipercalciurie + hipercalcemie), fapt ce poate fi dovedit prin studiul calcemiei, calciuriei și bilanțului calcic la administrarea de vitamină D, în doze zilnice de 10 000 U.I.

f) *Factorii hormonali,* al căror dezechilibru poate antrena o calciurie secundară sînt:

— hiperparatiroidismul primitiv (provoacă o hipercalciurie în prezența unei calcemii normale). Excluderea hiperparatiroidiei se poate face prin determinarea coeficientului de reabsorbție tubulară a fosfatului sub perfuzia intravenoasă de calciu, care are un efect blocant asupra parati-

roidelor. În absența hiperparatiroidismului se produce în cursul perfuziei o scădere a fosfaturiei cu creșterea coeficientului de reabsorbție tubulară a fosforului, ca după perfuzie să apară o creștere a fosfaturiei cu scăderea coeficientului de reabsorbție tubulară a fosforului;

— hiperproducția de somatohormon induce creșterea calciuriei, fie că rezultă dintr-o secreție hipofizară mărită sau se administrează în injecții intramusculare;

— hormonul tiroidian produs în cantitate mare (hipertiroidie) sau în cantitate mică (hipotiroidie) este capabil să producă o hipercalciurie;

— excesul de hormoni corticosuprarenali realizat de boala Cushing sau de tratamentul cu corticoizi, determină o hipercalciurie;

— sindromul Turner se însoțește de hipercalciurie.

Evoluție. Sindromul a fost descris recent, de aceea nu se pot încă concluziona modalitățile de evoluție ale sindromului.

Tratamentul vizează corijarea hipercalciuriei și a carenței calcice, obiective relativ greu de atins. În acest sens nu există o metodă terapeutică unică.

S-au propus:

— diureticele tiazidice ce diminuă calciuria și pozitivează bilanțul calcic. Se utilizează hidroclorotiazida în doză de 2,5 mg/kg/24 h;

— vitamina D în doză de 4 000—8 000 U.I./zi, ameliorează bilanțul calcic, dar nu modifică calciuria. Utilizarea vitaminei D dă rezultate bune în creșterea în talie a bolnavilor;

— regimul sărac în calciu, duce la scăderea calciuriei, dar poate fi instituit în cazuri rare, dat fiind că agravează carența calcică.

VII. ACIDOZELE TUBULARE RENALE PRIMITIVE

Acidozele tubulare renale se caracterizează *clinic* prin triada: tulburări digestive, poliurie și modificări osoase și biochimic printr-un deficit de excreție renală a H^+ ori a reabsorbției bicarbonaților sau a ambelor concomitent, în prezența unei filtrări glomerulare normale.

Acidozele tubulare renale se clasifică în două mari grupe: acidoze primitive sau primare și acidoze secundare.

În cadrul acidozelor tubulare primitive sau primare se diferențiază:

1) acidoze tubulare cronice ireversibile sau sindromul Albright-Butler, întîlnit atît la copil cît și la adult;

2) acidoze tubulare ale sugarului, tranzitorii și reversibile sau sindromul Lightwood.

Etiologia afecțiunii nu se cunoaște precis. Este cert că se întîlnește rar, cuprinde în egală măsură ambele sexe și nu există vîrstă de predilecție la care să apară, debutul situîndu-se de la 7 luni pînă la vîrsta adultă. Au fost descrise atît cazuri sporadice, cît și forme familiale, în care mai multe generații au fost afectate.

Anatomie patologică. Studiile de anatomie patologică efectuate la microscopul optic au arătat prezența unor leziuni de nefrocalcinoză, la care se pot asocia cîteva atrofii tubulare și discretă fibroză interstițială.

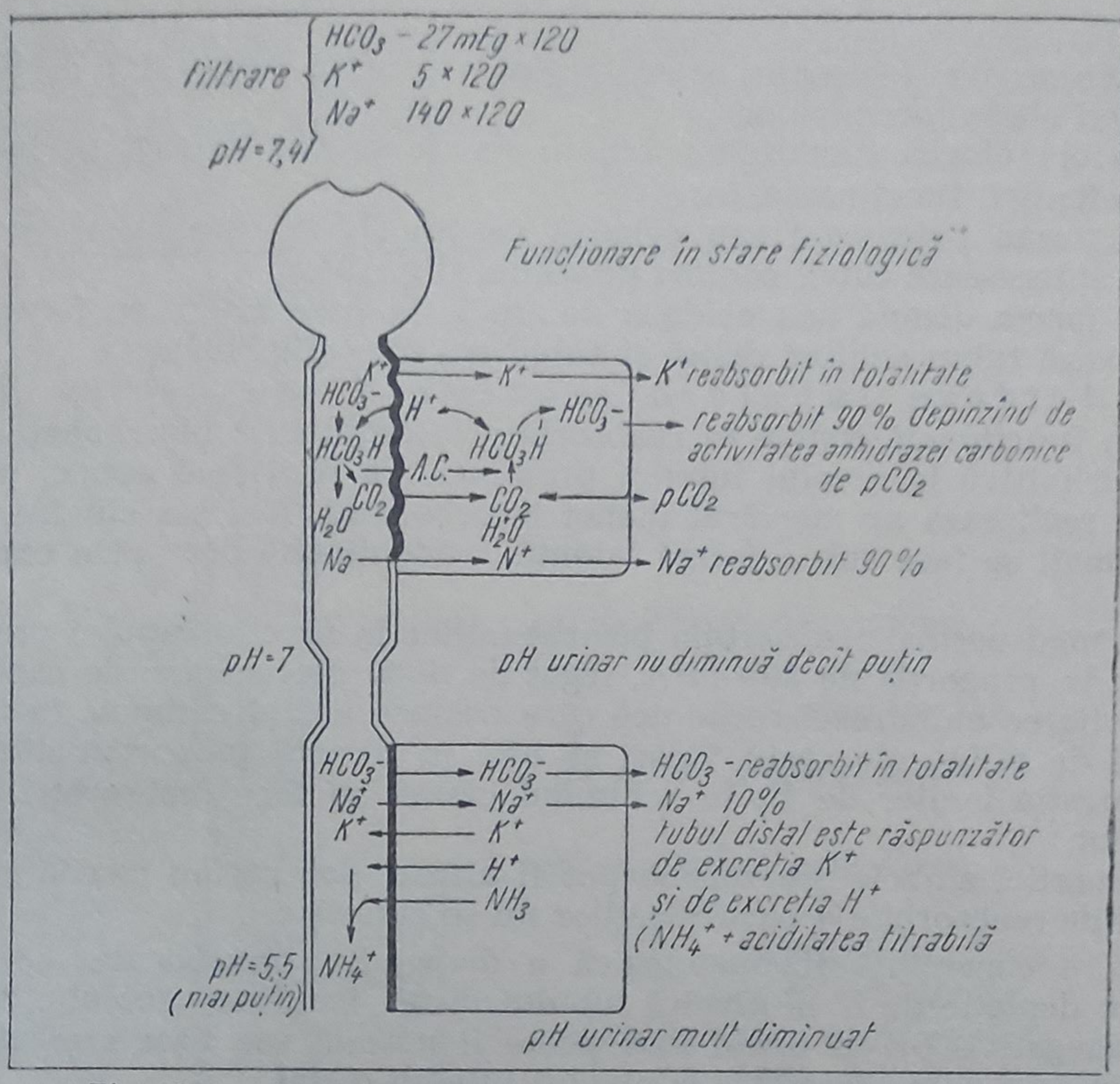


Fig. 103 — Funcțiile fiziologice normale la nivelul tubular.

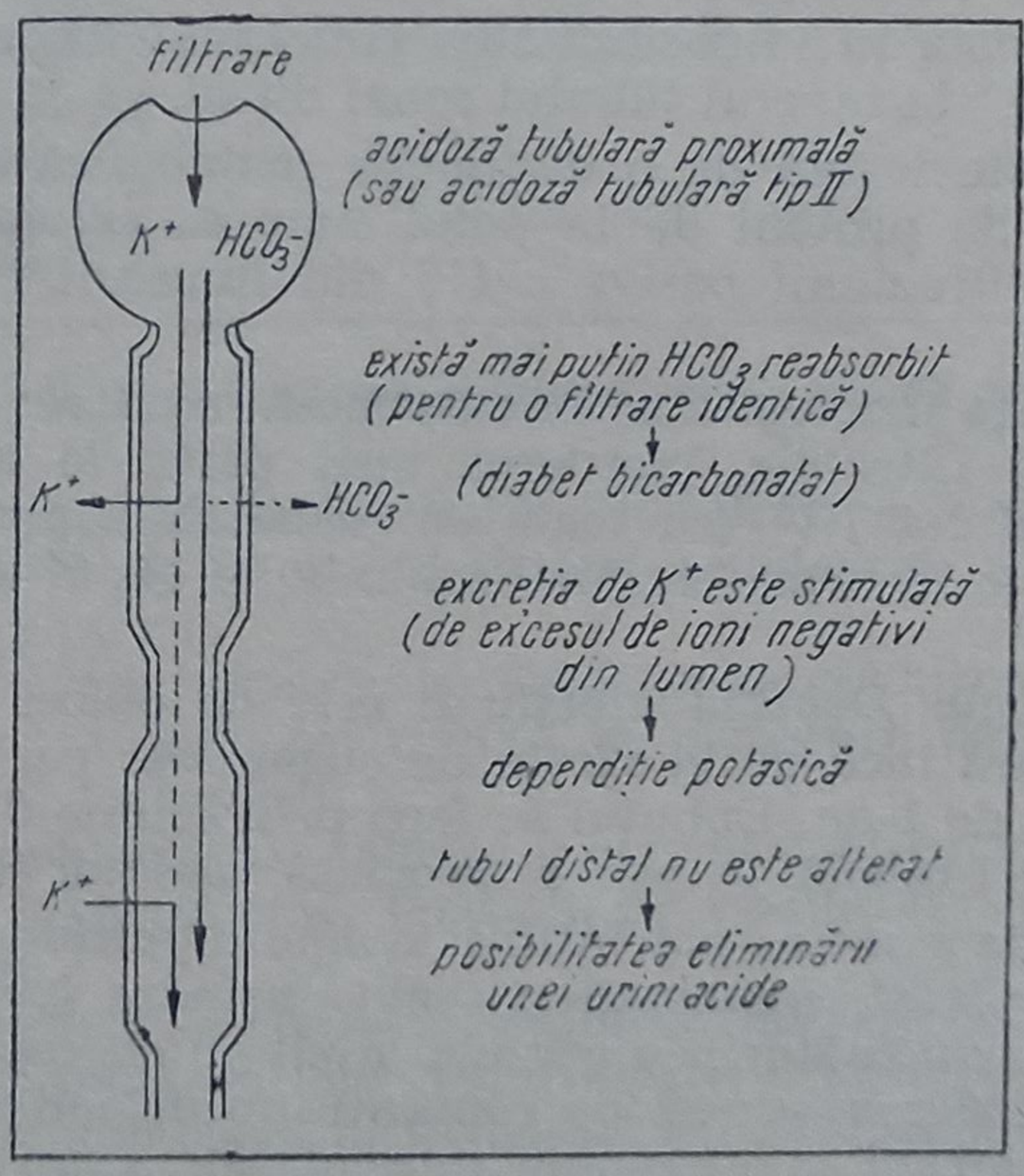


Fig. 104 — Mecanismul acidozei renale proximale de tip II.

Microscopia electronică a evidențiat pierderea marginilor în perie și tumefieri ale mitocondriilor.

Fiziopatologie. Acidozele tubulare renale se pot împărți pe baza sediului alterării funcționale, în:

— *forma proximală* sau acidoză de tip II, în care alterarea funcțională interesează tubul contort proximal (fig. 104);

— *forma distală* sau acidoza de tip I, în care alterarea funcțională interesează tubul contort distal și tubul colector (fig. 105).

1) *Acidoza tubulară proximală sau de tip II.* Tulburarea funcțională constă în reabsorbția incompletă a bicarbonaților din urina primitivă la nivelul tubului proximal. Ca urmare a acestei perturbări se realizează un adevărat diabet bicarbonatat. Mai rar eliminarea de bicarbonați se face sub o formă latentă, evidențiabilă doar prin explorări renale.

În mod normal reabsorbția bicarbonaților la nivelul tubului proximal se face în proporție de 80—90%, legat de două mecanisme: de cantitatea și activitatea anhidrazei carbonice care desface acidul carbonic în CO_2 și H_2O și de pCO_2, ale cărui valori se află în directă proporționalitate cu concentrația ionilor de H, în schimbul cărora se face reabsorbția bicarbonaților.

Teoretic, ambele mecanisme pot fi atinse, dar natura exactă a deficitului de reabsorbție a bicarbonaților nu se cunoaște.

Ca o consecință fiziopatologică a diabetului bicarbonatat se realizează o depleție de K la nivelul tubului distal, în urma excesului de ioni electronegativi. pH-ul urinii însă poate fi normal sau ușor crescut, fapt explicat prin eliminarea H^+ la nivelul tubului distal.

2) *Acidoza tubulară distală sau tip I.* Alterarea funcțională inițială constă în imposibilitatea rinichiului de a realiza o eliminare normală de H^+ la nivelul tubului renal distal.

Tulburarea este legată de o disfuncție metabolică celulară, atingînd transportul activ de protoni de la polul luminal celular spre urină, cu posibilitatea retrodifuziunii pasive a H^+ din lumenul tubular spre interiorul celulei.

Ca o consecință fiziologică se înregistrează: scăderea secreției de NH_4, scăderea aciditășii filtrabile, pierderea unei părți de bicarbonat pentru a realiza schimbul Na^+/H^+ (cu toate că reabsorbția proximală este normală), hipokaliemie în urma creșterii schimbului Na-K și urini cu pH alcalin.

Simptomatologie. *Debutul* afecțiunii este de obicei insidios. Primele semne pot să apară încă de la vîrsta de sugar, dar cel mai adesea după împlinirea vîrstei de 1 an. Debutul se face prin semne digestive dominate de anorexie, uneori rebelă, la care se asociază vărsăturile și setea intensă.

În perioada de stare se pot întîlni: *semne digestive* (anorexie tenace, sete marcată, vărsături, constipație); *semne urinare* (poliuria, în general puțin sesizată de aparținători, cu atît mai mult cu cît copilul este mai mic, se însoțește de scăderea puterii de concentrație urinară); *semne generale* (fatigabilitatea marcată și hipotonie musculară); *semne osoase* instalate

ca o consecință a perturbării metabolismului Ca-P și manifestate prin leziuni rahitice (coxa vara, genu valgum, cifoscolioză) și nanism.

Adeseori tabloul clinic este completat de semnele de litiază renală și nefrocalcinoză.

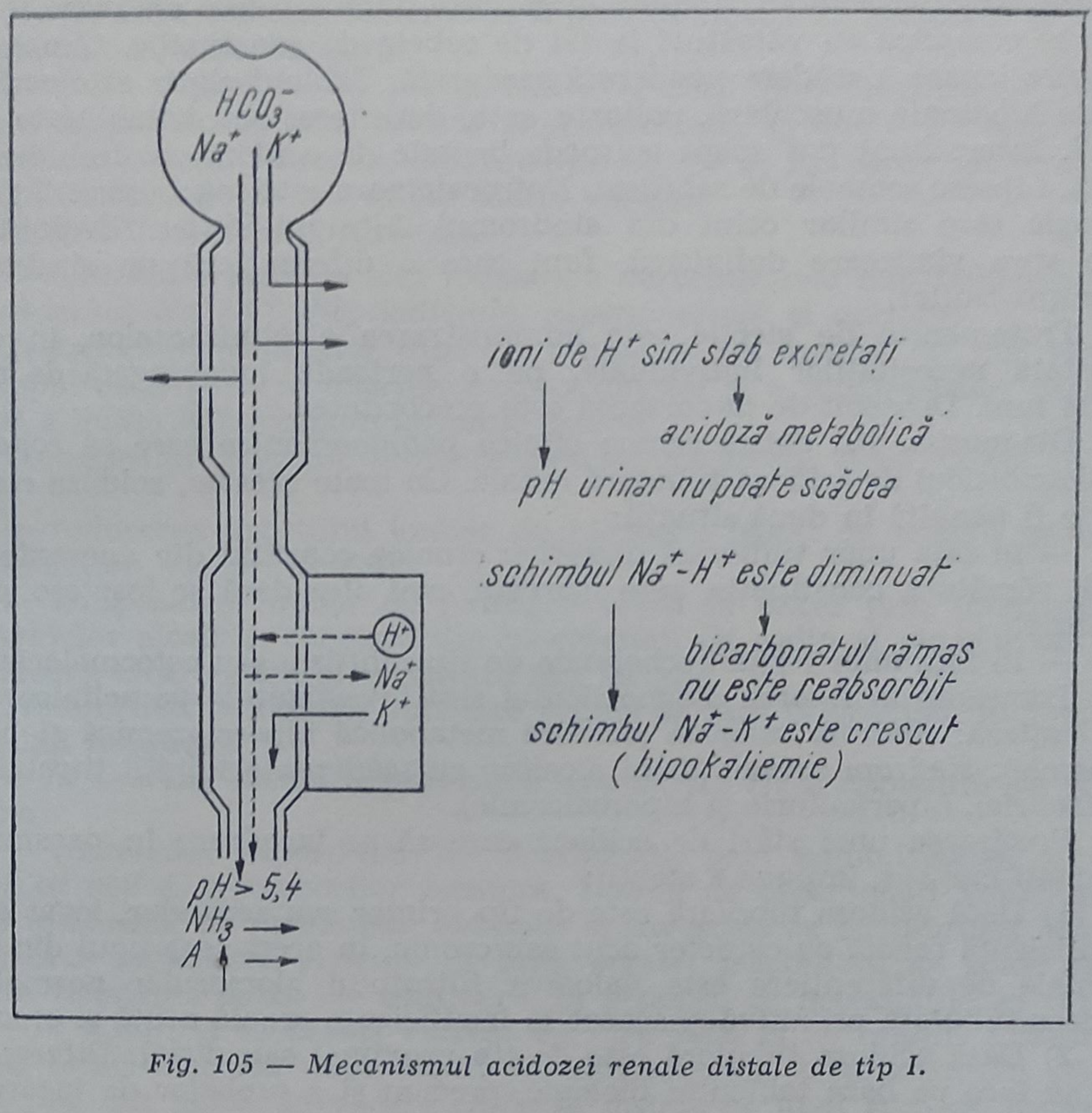


Fig. 105 — Mecanismul acidozei renale distale de tip I.

Examenul radiologic evidențiază: *modificări osoase*, specifice rahitismului și nanismului și *prezența litiazei renale* sau a nefrocalcinozei la radiografia renală pe gol.

Examenul de laborator evidențiază grave perturbări atît în compartimentul sanguin cît și în cel urinar, ca urmare a dezechilibrului acido-bazic, hidrosalin și fosfocalcic.

În sînge se evidențiază: acidoză metabolică hipercloremică, hipokaliemie, tendință la hipocalcemie, tendință la hipofosfatemie și creșterea fosfatazelor alcaline.

La nivelul urinar se constată: poliurie (însoțită de deficit de concentrație urinară); eliminarea unor urini alcaline (însoțite de scăderea acidității titrabile și aminouriei), hipocitraturie, hipercalciurie și hiperkaliurie.

Forme clinice. Au fost individualizate pînă în prezent două forme:

1) *Acidoza tubulară cronică sau sindromul Albright-Butler sau forma descrisă.*

2) *Acidoza hipercloremică a sugarului (sindromul Lightwood)* care apare între 3 și 18 luni, precedată de o dezvoltare psihomotorie normală. Nu are caracter familial. Tabloul clinic este dominat de o anorexie tenace care se complică cu vărsături la fel de rebele de constipație. Consecutiv acestora, apare o scădere ponderală moderată. Tabloul clinic este completat de hipotonie musculară, poliurie, sete, dezinteres sau iritabilitate continuă. Intermitent pot apare episoade brutale de acidoză cu deshidratare acută. Lipsesc semnele de rahitism. Nefrocalcinoza este foarte rară. Tabloul biologic este similar celui din sindromul Albright-Butler. Evoluția se face spre vindecare definitivă, fapt care o diferențiază de sindromul Albright-Butler.

Tratamentul de elecție este administrarea alcalinizantelor, în doza adaptată necesităților individuale, pe o perioadă îndelungată de timp 2—24 luni. Deosebit de importantă este precocitatea.

Diagnostic. Nu există semne clinice patognomonice care să conducă la diagnosticul de acidoză tubulară renală. Cu toate acestea, acidoza renală poate fi bănuită în două situații:

— în fața unor tulburări digestive cronice constînd din anorexie rebelă, vărsături, constipație, sete marcată, mai ales dacă se însoțesc și de poliurie;

— în fața unor leziuni scheletale de tip rahitism sau osteomalacie.

Tranșante în fixarea diagnosticului sînt investigațiile paraclinice care evidențiază: *sindrom sanguin* (acidoză metabolică hipercloremică și hipokaliemie); *sindrom urinar* (urini alcaline cu scăderea acidității titrabile și aminouriei, hiperkaliurie și hipercalcemie).

Precizarea unei stări de acidoză care să se încadreze în parametrii enunțați mai sus, impune a stabili:

1) Dacă acidoza tubulară este de tip primar sau secundar, legat de o insuficiență renală cu caracter acut sau cronic. În acest sens unul din elementele de diferențiere este valoarea filtratului glomerular normal în acidoza tubulară primitivă și scăzut în insuficiența renală acută și cronică.

2) Dacă acidoza tubulară este de tip proximal sau distal. Diferențierea se face pe baza tabloului biologic, precum și a probelor de încărcare cu substanțe acide (clorură de amoniu, clorhidrat de argint) sau cu bicarbonați.

Acidoza tubulară proximală se caracterizează prin: acidoză metabolică hipercloremică, urini ușor alcaline sau chiar acide, hiperpotasiurie cu hipopotasemie, capacitate foarte scăzută de reabsorbție a bicarbonaților.

Acidoza tubulară distală prezintă: acidoză metabolică hipercloremică, urini alcaline, hiperpotasiurie cu hipopotasemie și capacitate scăzută de eliminare a H^+ la probele de acidifiere (pH urinar nu coboară sub 5,4), cu scăderea acidității titrabile și a eliminării de amoniac.

Diagnosticul diferențial al leziunilor scheletale de tip rahitic și mai rar osteomalacic din acidoza renală se va face cu următoarele afecțiuni

în care se întîlnesc același tip de leziuni: rahitism comun, rahitismul renal din malformațiile căilor urinare, diabetul fosfaturic, cistinoză, sindromul de Toni-Debré-Fanconi, sindromul Lowe-Terrey-McLachlan și insuficiență renală cronică.

Nefrocalcinoza impune înlăturarea unei hiperparatiroidii primitive, litiază renală cu infecție secundară, hipervitaminoză D, pielonefrită recidivantă cu acidoză secundară.

Evoluție și prognostic. Afecțiunea evoluează spre insuficiență renală cronică și *exitus*. Litiaza, adesea suprainfectată, grăbește evoluția spre insuficiență renală. Durerile, deformațiile osoase și fracturile creează impotențe funcționale de intensități foarte variate.

Prognosticul rămîne rezervat.

Complicațiile acidozei sînt induse de dezechilibrele metabolice legate de: *schimbul* Na^+/K^+, *hipokaliemie, hipercloremie* și *acidoză.*

Tratamentul acidozelor tubulare renale se va institui cît mai rapid, cu scopul de a preveni apariția nefrocalcinozei și a modificărilor osoase, sau de a limita la maximum leziunile osoase.

Tratamentul acidozei tubulare renale urmărește două obiective de bază:

— reducerea aportului ionilor de hidrogen legați de anionii nevolatili ca: sulfați, cloruri, fosfați;

— tamponarea ionilor de hidrogen aflați în exces prin intermediul substanțelor alcaline, constînd din bicarbonați de sodiu și potasiu sau de precursorii bicarbonatului — citrații sau lactații.

Tratamentul acidozelor tubulare renale se face diferențial, în funcție de sediul tulburării.

1. *În acidoza tubulară proximală sau de tip II*, tratamentul va consta din:

— corectarea deperdiției de bicarbonați, prin administrarea bicarbonaților sau a precursorilor acestora. Dozele de bicarbonați vor fi stabilite în funcție de rezultatele obținute la investigarea echilibrului acidobazic prin parametrii Astrup. În lipsa acestei posibilități se poate face și prin tatonarea dozei. Se consideră, în general, că necesitățile se ridică la 5—10 mEq/l și în cazuri extrem de rare pînă la 20 mEq/l. Administrarea bicarbonatului duce rapid la normalizarea bicarbonatului plasmatic, iar din punct de vedere clinic la instalarea unui ritm de creștere normal. Dificultățile înregistrate țin de toleranța, în general dificilă, a unor doze atît de mari de bicarbonați;

— tratament diuretic cu hidroclorotiazidă, apreciat de mulți autori ca eficient, întrucît reabsorbția bicarbonaților depinde de reabsorbția sodiului în cadrul variațiilor volumului lichidului extracelular;

— asocierea la remediile amintite mai sus a unui regim de restricție sodată.

2. *În acidoza distală sau de tip 1*, obiectivul de bază constă în compensarea excesului de H^+ produși. Cu acest scop se vor utiliza alcalinizantele de tipul bicarbonatului, în funcție de intensitatea tulburărilor acidobazice. Combaterea acidozei de tip distal reclamă în general cantități mai mici de bicarbonați de ordinul a 2—3 mEq/*l*. Administrarea

substanțelor alcaline duce foarte rapid la normalizarea bicarbonatului plasmatic, precum și la reducerea substanțială a calciuriei, limitînd astfel pînă la anihilare pericolul nefrocalcinozei.

În ultimii ani a fost introdusă, în tratamentul stărilor de acidoză, THAM-ul, substanță care prezintă o serie de proprietăți remarcabile prin puterea tampon exercitată la nivelul celular, dar a cărui utilizare este limitată, cel puțin la vîrstele mici, de accidentele pe care le poate antrena (hipoglicemia, stop respirator).

Durata tratamentului din acidoza renală va fi diferențiată:

— limitat la perioada de manifestare a tulburărilor în acidozele de tip tranzitoriu,

— toată viața, în acidozele cronice ireversibile.

În tratamentul acidozei tubulare cronice se va ține cont de 3 elemente:

— prezența hiperkaliuriei antrenează o hipokaliemie care se poate manifesta prin accidente de paralizie periodică, ceea ce impune ca o parte din doza de bicarbonați să fie administrată sub formă de bicarbonat de potasiu;

— prezența calciuriei care poate antrena pe de o parte nefrocalcinoză sau litiază și pe de altă parte nanism și osteopatie, impune corectarea dozei de bicarbonat de așa manieră încît calciuria să nu fie mai mare de 5 mg/kg/24 h. În general, doza de bicarbonat necesară pentru a reduce calciuria este mai mare decît cea necesară pentru a normaliza pH și bicarbonatul plasmatic;

— pentru a evita limitarea puterii de concentrație renală prin supraîncărcare cu ioni de Na și K, proveniți din bicarbonați, se impune creșterea aportului minimal de apă și sustragerea din regimul alimentar a cîte 1 mEq (58,5 mg) de NaCl pentru fiecare mEq de bicarbonat.

Prin urmare tratamentul va consta din: soluții alcaline, regim fără sare, aport suficient de apă, aport suficient caloric și proteic și combaterea infecțiilor urinare cu antibiotice (nu sulfamide care împiedică schimbul ionic).

Schema de tratament enunțată poate fi aplicabilă și la alte tipuri de acidoză tubulară cronică.

VIII. DIABETUL RENAL PRIMITIV COMPLEX

Diabetul renal este o tubulopatie cronică caracterizată prin anomalii de transfer tubular.

Prezența a două anomalii realizează un diabet renal dublu, pe cînd asocierea mai multor anomalii determină un diabet renal complex.

Diabetele renale pot să fie: ereditare; primare (fără o cauză cunoscută) sau secundare unor alte afecțiuni (sindrom nefrotic, intoleranță la fructoză, galactozemie, cistinoză, maladie Wilson, glicogenoză, intoxicație saturnină).

A. DIABETELE RENALE DUBLE

Se prezintă sub mai multe forme:

— Diabetul renal glucofosforic-clinic, îmbracă forma unei osteomalacii vitaminorezistente, la care se asociază glicozurie normoglicemică și fosfaturie cu hipofosfatemie.

— Diabetul renal aminofosforic în care, alături de un rahitism vitaminorezistent se întîlnește fosfaturia și aminoaciduria.

— Diabetul renal ereditar glucoglicinic se caracterizează prin glicozurie normoglicemică și o hiperglicinurie, fără ca să se asocieze cu semne clinice.

B. DIABETELE RENALE COMPLEXE

Reunite sub termenul larg și comod de sindrom de Toni-Debré-Fanconi cuprind insuficiențele tubulare complexe, caracterizate prin: *glicozurie normoglicemică*, *hiperaminoacidurie* și *fosfaturie*, la care se asociază adesea o tulburare de concentrație urinară și o acidoză hipercloremică.

Etiologic diabetul renal complex poate fi: congenital idiopatic sau secundar.

În accepțiunea enunțată mai sus, în cadrul diabetelor renale complexe au fost evidențiate 4 entități: *sindromul de Toni-Debré-Fanconi* idiopatic; *sindromul Luder-Sheldon; sindromul Baber-Dent* și *sindromul oculo-cerebro-renal* al lui *Löwe* și formele înrudite.

1. SINDROMUL DE TONI-DEBRÉ-FANCONI

Descris aproape concomitent de cei trei autori în perioada 1931—1934, cărora le poartă de altfel și numele, reunește deficitele de absorbție a glucozei, aminoacizilor și fosforului.

Etiologie. Din punct de vedere etiologic au fost individualizate 3 forme:

— forma congenitală care îmbracă un caracter familial, cu transmitere autozomal recesivă, cu expresivitate variabilă;

— forma primitivă sau idiopatică, fără o etiologie precisă (forma clasică descrisă de autori);

— forma secundară unor *boli renourinare* (sindrom nefrotic, malformație de căi urinare); *boli metabolice* (glicogenoză, cistinoză, degenerescență hepatolenticulară, coproporfirinurie cronică), *intoxicațiile subacute* (plumb, metale grele).

Patogenie. Există o suferință primitiv tubulară, avînd un corespondent morfologic, consecutiv căreia se produce o tulburare de resorbție a glucozei, fosfaților și aminoacizilor.

Anatomopatologic au fost evidențiate unele modificări considerate caracteristice. Microdisecția nefronilor a evidențiat un tub contort proximal scurtat la 0,4—0,6 cm față de 1,4 cm. Legătura dintre glomerul și

tubul proximal se face printr-un segment îngust, atrofiat, comparat cu un „gît de lebădă".

Microscopic au fost evidențiate leziuni degenerative ale celulelor tubului proximal.

Se admite că ar fi suficientă incapacitatea funcțională de resorbție a glucozei, aminoacizilor și fosforului de la nivelul celulelor din „gîtul de lebădă" pentru a se completa și a se evidența lanțul de disfuncții din sindromul de Toni-Debré-Fanconi.

Simptomatologie. Debutul afecțiunii se face în primele luni de viață exprimat clinic prin tulburări de creștere, a căror consecință este instalarea unui nanism precoce.

Semnele de rahitism vitaminorezistent care se asociază din al doilea an de viață nanismului, sînt cel mai adesea manifestate prin genu valgum. Caracteristică este tulburarea osificării encondrale și nu a celei periostale.

Sindromul urinar este prezent prin:

— poliurie cu hipo- sau izostenurie, pitresinorezistentă, ceea ce denotă o tulburare în reabsorbția apei;

— urini alcaline, prin tulburarea resorbției bicarbonaților;

— proteinurie de tip tubular;

— glicozurie moderată, în jur de 4 g‰, îmbrăcînd adesea un caracter intermitent;

— hiperaminoacidurie, care atinge valori mari. A fost dovedită cromatografic eliminarea urinară a următorilor aminoacizi: glicină, alanină, serină, glutamină, valină, leucină, izoleucină, fenilalanină, lizină, cistină, arginină și prolină. *Clearance*-ul aminoacizilor a fost găsit constant mărit;

— hiperfosfaturia cu un *clearance* al fosforului mult mărit este răspunzătoare de instalarea semnelor de rahitism.

Sindromul umoral cuprinde: normoglicemie, aminoacidemie normală, hipofosfatemie cu normocalcemie și fosfataze alcaline crescute, acidoză hipercloremică, hipokaliemie în marea majoritate a cazurilor.

Forme clinice. Se pot clasifica în funcție de:

— *etiologie* în:
- forme ereditare,
- forme primitive sau idiopatice,
- forme secundare;

— *tabloul clinico umoral:*
- forme complete,
- forme incomplete;

— *momentul debutului:*
- forma copilului — cea descrisă,
- forma adultului (la care debutul se produce în jurul vîrstei de 40 ani). Tabloul umoral și urinar sînt identice cu cele din forma copilului. Caracteristică este osteomalacia vitaminorezistentă manifestată prin slăbiciune generală, dureri osoase, pseudofracturi. Talia nu este diminuată.

Evoluţie. Prognostic. Alături de cazurile cu evoluţie lungă şi favorabilă, cu pierderea caracterului evolutiv în jurul vîrstei de 30—40 ani, au fost observate şi cazuri cu evoluţie progresivă şi exitus prin insuficienţă renală.

Tratamentul constă din:

— instituirea unui regim caloric şi proteic suficient pentru a asigura creşterea;

— ajustarea aportului hidric şi osmotiv în funcţie de puterea de concentraţie;

— corijarea acidozei şi hipokaliemiei cu bicarbonat de potasiu;

— corectarea leziunilor osoase prin aport zilnic de vitamina D în doză de 10 000—20 000 U (0,25—0,5 mg) pînă la normalizarea calciuriei şi ameliorarea imaginii radiologice a scheletului.

2. SINDROMUL LUDER-SHELDON

Descris în 1955 se caracterizează printr-o alterare progresivă în timp a diferitelor funcţii tubulare. Maladia este familială, cu transmisie autozomal-dominantă.

Tabloul clinico-biologic care se dezvoltă în timp, întruneşte în forma completă următoarele elemente: rahitism, glicozurie normoglicemică, hiperaminoacidurie, tulburare de absorbţie a fosfaţilor şi acidoză hipercloremică.

3. SINDROMUL BABER-DENT

Individualizat în 1954 de Baber, debutează precoce prin semne de ciroză congenitală, ce poate fi timp îndelungat singura manifestare de boală şi la care se asociază treptat restul elementelor clinico-biologice care conturează tabloul clinic: *rahitism vitamino-rezistent, poliurie, glicozurie ortoglicemică, fosfaturie, aminoacidurie* (în care, cromatografic, a fost evidenţiată o mare cantitate de tirozină) şi *kaliurie.*

4. SINDROMUL OCULO-CEREBRO-RENAL (Sindromul Löwe-Terrey-McLachlan)

Sindromul oculo-cerebro-renal se caracterizează *clinic* prin: nanism, rahitism, arieraţie mintală, atingeri oculare şi renale; *biologic:* aminoacidurie, hiperfosfaturie, glicozurie şi acidoză hipercloremică.

Etiologie. Afecţiunea atinge numai băieţii, transmiterea făcîndu-se recesiv legat de sex. Cu toate acestea, studiul genealogic al ramurii materiale a evidenţiat inconstant hiperaminoacidurii, în alte cazuri decolare retiniană cu transmitere dominantă, alteori cataractă.

Culturile de cromozomi, efectuate la bolnavi, nu evidenţiază anomalii de număr, formă sau distribuţie, ceea ce face să se admită existenţa unui bloc metabolic specific, al cărui loc nu a fost încă precizat. În sprijinul acestei afirmaţii ar veni obţinerea unei reacţii pozitive urinare la fenilhidrazină şi creşterea aminoaciduriei sub perfuzia cu ornitină.

Patogenia sindromului Löwe nu este precis stabilită. Probele de încărcare sugerează că tulburarea primitivă ar consta din incapacitatea organismului de a stabili un gradient suficient pentru ionii de hidrogen și reabsorbție normală a bicarbonaților. Explicația ar fi existența unui fenomen de competiție tubulară între reabsorbția bicarbonaților cu excreția amoniacului și a acidității titrabile.

Modificările anatomopatologice din sindromul Löwe interesează rinichiul, sistemul nervos și ochiul.

Rinichii sînt macroscopic de aspect normal. Caracteristic este însă tabloul caracterizat prin: absența leziunilor vasculare, atingere glomerulară discretă, mărginindu-se adeseori la tumefierea capsulei Bowmann sau/și endoteliu flocular bazofil.

Leziunile tubulare sînt constante și importante. Pot să îmbrace două forme: a) forma difuză, cu dilatări tubulare și prezența de cilindri amorfi eozinofili în lumenul tubular; b) forma segmentară, cu tubi de tipotrofie.

Leziunile interstițiale constau din fibroză interstițială difuză, mai mult sau mai puțin marcată și infiltrat rotundo-celular.

Microscopia electronică a evidențiat o umflare a mitocondriilor din celula tubulară proximală.

Sistemul nervos prezintă alterări difuze de tip degenerativ a mielinei și prezența de grăsimi Scharlach pozitive în spațiul perivascular.

Cataracta și dezlipirea de retină constituie cele mai frecvente leziuni oculare.

Simptomatologie. Debutul afecțiunii se poate face atît la vîrsta de sugar cît și în copilărie, cazurile descrise în literatură au debutat între 2 luni și 2 ani.

Tabloul clinic este marcat de:

1. *Aspectul particular al bolnavului,* blond, cu capul grosolan, bosele frontale proeminente, pavilioanele urechilor îndepărtate, ochii înfundați în orbite, tegumentele palide cu venele superficiale, mai ales la craniu puternic evidențiate. La acestea se asociază în toate cazurile o întîrziere în creștere staturo-ponderală. Frecvent se întîlnește și o instabilitate termică, cu pusee febrile inexplicabile și care nu pot fi puse în legătură cu un factor infecțios.

2. *Semne neurologice* traduse prin: a) arieratia mintală constantă și considerabilă, cu reducerea coeficientului de dezvoltare intelectuală la 50%; b) arieratie motorie; c) hipotonie musculară accentuată; d) areflexie tendinoasă.

Investigațiile complementare în sfera neurologică și musculară (cum ar fi electroencefalograma, electromiograma și biopsia musculară) sînt normale, ceea ce pledează pentru o origine nervoasă a hipotoniei și areflexiei.

3. *Semne oculare,* prezente în toate cazurile, se manifestă sub formă de: a) cataractă, b) glaucom sau hidroftalmus congenital, c) nistagmus.

4. *Semne renale* manifestate prin: a) aminoacidurie importantă, cromatografic evidențiindu-se o pierdere de: glutamină, acid glutamic, glicocol, alanină, histidină, serină, treonină, acid aspartic, lizină, tirozină,

fenilalanină, leucină și valină; b) hiperfosfaturie, mai rar normofosfaturie, dar întotdeauna cu hipofosfatemie; c) glicozurie ortoglicemică inconstantă și intermitentă; d) pierdere urinară de bicarbonați prin acidoză tubulară cu hipercloremie.

Diagnosticul nu întîmpină, în general, greutăți; el poate fi pus reunind cele 4 mari categorii de semne: aspectul particular al bolnavului, cu semnele neurologice, oculare și renale analizate în cadrul simptomatologiei clinice.

Diagnosticul diferențial se face cu alte sindroame oculo-cerebro-renale care nu prezintă tabloul complet al sindromului Löwe. Ele se caracterizează prin: aminoacidurie, arierație mintală și leziuni oculare de diverse tipuri. Astfel de sindroame au fost descrise de Locken, McCance, Scholten, Grislain, Thenlander și Imagawa, fiecare caz prezentînd o altă simptomatologie.

Evoluție. Alături de cazurile care evoluează rapid spre exitus, au fost înregistrate și cazuri cu evoluție prelungită. Rar, se asociază și o insuficiență glomerulară.

Tratamentul sindromului Löwe rămîne în exclusivitate simptomatic, vizînd corecția acidozei hipercloremice cu alcalinizante și a tulburărilor metabolismului fosfocalcic prin administrare de vitamina D în doze zilnice de 0,5—1 mg. Intervențiile asupra cristalinului dau rezultate mediocre.

14. LITIAZA RENOURINARĂ

Calculii renourinari sînt concreţiuni formate în rinichi sau căile urinare, alcătuiţi din stromă, în care sînt depuse cristale provenite din substanţe aflate în compoziţia urinii.

Etiologie. Formarea calculilor renourinari se află sub interdependenţa a 3 grupe de factori cauzali, preponderenţa fiecăruia fiind diferită de la caz la caz.

1. *Factori metabolici:* prin perturbarea lor se produce o excreţie de săruri litogene ca în: cistinurie, uricurie (acid uric, uraţi), oxalurie, glicinurie, xantinurie şi hipercalciurie.

2. *Factori extrarenali* reprezentaţi de: a) *factori geografici:* zone litogene, exces de săruri în apă, sărăcie în săruri de magneziu, climă caldă şi umedă; b) *factori alimentari:* bogăţie în săruri de calciu şi fosfor, carenţă în vitamina A, exces de vitamina D; c) *aport lichidian insuficient.*

3. *Factori renali,* reprezentaţi de staza urinară consecutivă malformaţiilor congenitale, de infecţia urinară supraadăugată de pH-ul urinar (constant alcalin favorizează formarea de calculi de fosfat de calciu, fosfat amoniacomagnezian, carbonat de calciu; constant acid favorizînd depunerea de uraţi, acid uric şi cistină).

Patogenie. Mecanismul de formare al calculilor nu este încă pe deplin elucidat. Pentru formarea calculilor este necesară realizarea unei matrice proteice pe care să se fixeze cristalele.

Matricea proteică în alcătuirea căreia intră predominant mucoproteinele, mai conţine şi cantităţi mici de hidraţi de carbon, hexozamină şi apă. Proteinele ce intră în alcătuirea matricei au o greutate moleculară cuprinsă între 30 000—40 000, conţin albumine, alfa-globuline şi inconstant uromucoid şi gamaglobuline.

Cristalele sînt componente minerale ce se fixează în ochiurile matricei proteice. În funcţie de natura cristalelor care alcătuiesc calculii, aceştia pot fi omogeni sau heterogeni. Redăm mai jos diversele tipuri de litiază în funcţie de natura lor chimică: oxalat de calciu monohidrat, oxalat de calciu dihidrat, fosfat de amoniu şi de magneziu hexahidratat, hidroxiapatită, carbonat de apatită, fosfat monohidrogenat de calciu deshidratat, acid uric, cistină, urat acid de sodiu, urat acid de amoniu, fosfat tricalcic, xantină.

Mecanismul intim de formare a calculului este puţin cunoscut. De ce calculul în formare, care are — în mod obligatoriu — dimensiuni microscopice, în prima fază, nu este antrenat de torentul urinar? Este foarte greu de răspuns, pentru eventualitatea în care nu există stază

urinară sau calculul nu se formează pe un corp străin, cum ar fi un fir neresorbabil rămas după o intervenţie chirurgicală. În marea majoritate a cazurilor o astfel de circumstanţă de formare nu se poate pune în evidenţă.

Randall a încercat să explice formarea calculilor plecînd de la micile plăci de calcificare subepiteliale din papilă. S-a încercat reproducerea aceloraşi condiţii la animalul de experienţă, fără să se poată obţine formarea de calculi. Date recente obţinute de Vermeulein şi colab. pe un model experimental vin să aducă noi argumente în favoarea originii papilare a unora din calculoze.

Aceste fapte disparate nu permit decît să se emită o ipoteză a posibilităţii originii papilare a unor litiaze umane. Se explică în acest fel pînă la un punct şi existenţa unor calculoze, în afara unei suprasaturări în cristaloizi a urinii.

În formarea calculului intervine una din următoarele condiţii: 1. realizarea unei creşteri a concentraţiei cristaloizilor în urină; 2. modificarea echilibrului fizicochimic urinar, care duce, în ultimă instanţă tot la realizarea unei concentraţii crescute a cristaloizilor în urină, cu precipitarea lor, fapt care nu se produce în condiţii normale.

1. *Creşterea concentraţiilor cristaloizilor în urină.* Creşterea concentraţiei cristaloizilor din urină se poate realiza în două circumstanţe:

a) — Diminuarea debitului urinar pe 24 de ore, datorită unei micşorări a cantităţii de apă ingerată, sau pierderilor extrarenale mărite (transpiraţii). În ambele cazuri, concentraţia mărită de cristaloizi se realizează în urma creşterii reabsorbţiei de apă la nivel tubular.

b) — Creşterea debitului urinar de substanţe dizolvate, antrenat printr-unul din următoarele mecanisme: aport alimentar mărit, producţie metabolică crescută, defect de resorbţie la nivel tubular.

Dintre substanţele endogene aflate în exces şi care pot da naştere la calculi citäm: calciul, acidul uric, oxalatul, cistina, xantina şi amoniacul.

2. *Modificarea echilibrului fizicochimic al urinii.* Alterarea echilibrului fizicochimic al urinii joacă un rol foarte important în geneza calculilor. Tulburarea echilibrului se poate realiza prin:

a) *Modificarea constantă a pH.* Menţinerea constantă a unui pH urinar acid favorizează precipitarea acidului uric, a uraţilor şi a cistinei, pecînd un pH alcalin duce la formarea unor calculi de fosfat de calciu, fosfat amoniacomagnezian sau carbonat de calciu. De aceea studiul pH urinar în cadrul litiazei renourinare este de mare importanţă diagnostică şi terapeutică.

b) *Alterarea substanţelor protectoare.* Urina conţine în mod normal o serie de substanţe cu rol protector, care solubilizează sărurile de calciu în caz de suprasaturare.

Dintre caracteristicile acestor substanţe sînt de menţionat: natura lor organică, greutatea moleculară mică; rezistenţa la acizi şi baze; rezistenţa la enzime (fosfatazele alcaline, tripsină, papină, pepsină); sînt active la concentraţii mici; inhibă în mod specific formarea de hidroxiapatită, care constituie nucleul majorităţii calculilor.

Alterarea acestor substanţe protectoare duce la precipitarea sărurilor cu apariţia litiazei.

c) *Staza urinară*. Prin stagnarea urinii în căile urinare este favorizată precipitarea cristalelor. La aceasta se adaugă modificările de pH şi infecţia supraadăugată stazei, factori favorizanţi în litogeneză.

Anatomie patologică. Calculii pot avea o localizare, formă şi compoziţie diferită.

Ca localizare se deosebesc calculi intraparenchimatoşi, calculi intrapapilari, intracaliceali, bazinetali, ureterali, vezicali şi ureterali. Calculii bazinetali pot să crească rapid în dimensiune, ocupînd tot bazinetul şi luînd o formă coralieră. Calculii ureterali, vezicali şi ureterali provin prin migrarea din zonele superioare. Adeseori un calcul ajuns în uretere poate să stagneze aici, fapt favorizat de cele cinci strîmtori fiziologice ale ureterelor, localizate la joncţiunea pielocaliceală, locul de încrucişare cu vasele iliace la nivelul liniei arcuate, locul de încrucişare cu artera uterină sau canalul deferent, porţiunea intramurală a ureterului şi orificiul de deschidere a ureterului în vezică.

Simptomatologia clinică poate fi mai zgomotoasă sau mai ştearsă, în marea majoritate a cazurilor sugerînd singură diagnosticul de litiază.

Simptomele mai frecvent întîlnite sînt:

— Durerea care poate fi permanentă, cu caracter surd, de intensitate mică, localizată mai adesea lombar. Ea poate fi exacerbată de anumite circumstanţe cum ar fi efortul fizic sau ortostatismul, cînd devine mult mai intensă şi iradiază de-a lungul căilor urinare. Mai rar, durerea îmbracă caracterele unei colici nefretice, cînd intensitatea este mare, transfixiantă, cu sediul lombar sau pe traiectul ureterelor iradiind spre perineu. În astfel de cazuri se însoţeşte de o serie de manifestări vegetative ca: transpiraţii, frisoane, greaţă, vărsături, sughiţ, oligurie pînă la anurie. Intensitatea durerii ridică problema unui abdomen acut chirurgical, de care se diferenţiază prin lipsa apărării musculare.

— Eliminarea calculului odată cu micţiunea nu numai că precizează diagnosticul, dar permite stabilirea naturii chimice a litiazei.

— Hematuria (macroscopică sau microscopică) este intermitentă şi mai rar permanentă.

— Cristaluria spontană sau provocată poate da indicii orientative asupra tipului de calcul.

— Piuria însoţeşte calculoza renală infectată; ea obligă la cercetarea încărcăturii bacteriene a urinei.

— Febra poate apare în caz de litiază infectată.

Examenul radiologic este de mare importanţă; cu ajutorul său se pune cu certitudine diagnosticul de litiază renourinară.

Se practică în mai multe etape:

— Radiografia renală pe gol poate să evidenţieze calculul în boala litiazică în proporţie de 80—95%, marea majoritate a calculilor fiind radioopaci. Unii calculi scapă acestei examinări prin faptul că sînt neopaci (cei formaţi din cistină, acid uric şi cei amoniacomagnezieni). Radiografia renală pe gol permite a diferenţia colica renală de ocluzia intestinală sau de abdomenul acut cu perforarea unui organ abdominal.

— Urografia, practicată după efectuarea radiografiei renale pe gol, permite precizarea localizării și mărimii calculului și aprecierea consecințelor calculului asupra funcționalității rinichiului (fig. 106, 107, 108, 109).

Fig. 106 — Atrofia papilară obstructivă datorită unui calcul unilateral inclavat.

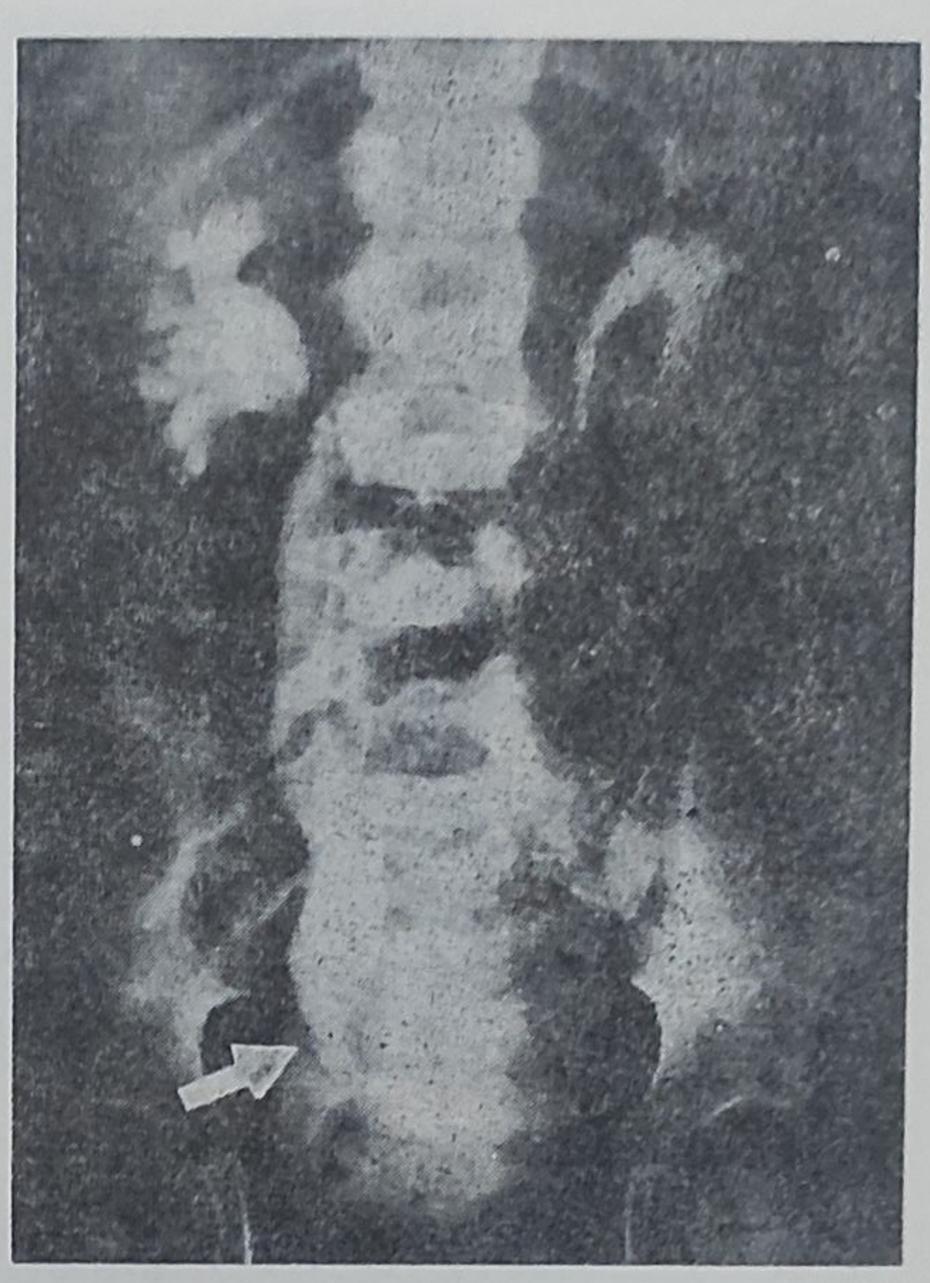


Fig. 107 — Calcul uretral drept cu ureterohidronefroză supraiacentă.

— Urotomografia completează urografia intravenoasă cu elemente de detaliu.

— Pielografia ascendentă se utilizează în condiții speciale, ținînd cont de pericolul antrenării infecției odată cu practicarea cateterizării. Conferă elemente de detaliu, importante de precizat în unele circumstanțe.

Diagnosticul pozitiv impune mai multe etape.

1. *Stabilirea diagnosticului* de calculoză renourinară pe baza:

— anamnezei, în cadrul căreia se poate preciza o suferință calculoasă anterioară în antecedentele bolnavului și/sau în cadrul colateralilor sau ascendenților;

— simptomatologiei clinice descrise mai sus;

— examenului radiologic, care în absența eliminării calculului furnizează argumentul suprem pentru susținerea diagnosticului.

2. *Stabilirea naturii chimice a calculului.* În acest scop se practică următoarele determinări (unice sau repetate): pH urinar și sanguin, parametri Astrup, calcemia-calciuria, fosfatemia-fosfaturia, uricemia-uricuria, oxalemia-oxaluria, reacția Brand și Sullivan (pentru cistinoză), cromatografia acizilor aminați, studiul cristaluriei, radiomicrografia, examenul chimic și spectografic al calculului.

3. *Stabilirea stării funcționale a rinichiului* pe baza dozării ureei sanguine și urinare și a probelor de *clearance* glomerulare și tubulare.

4. *Cercetarea originii metabolice a calculozei* prin relații anamnestice (defecte metabolice însoțite de calculoze și la alți membri ai familiei), prin

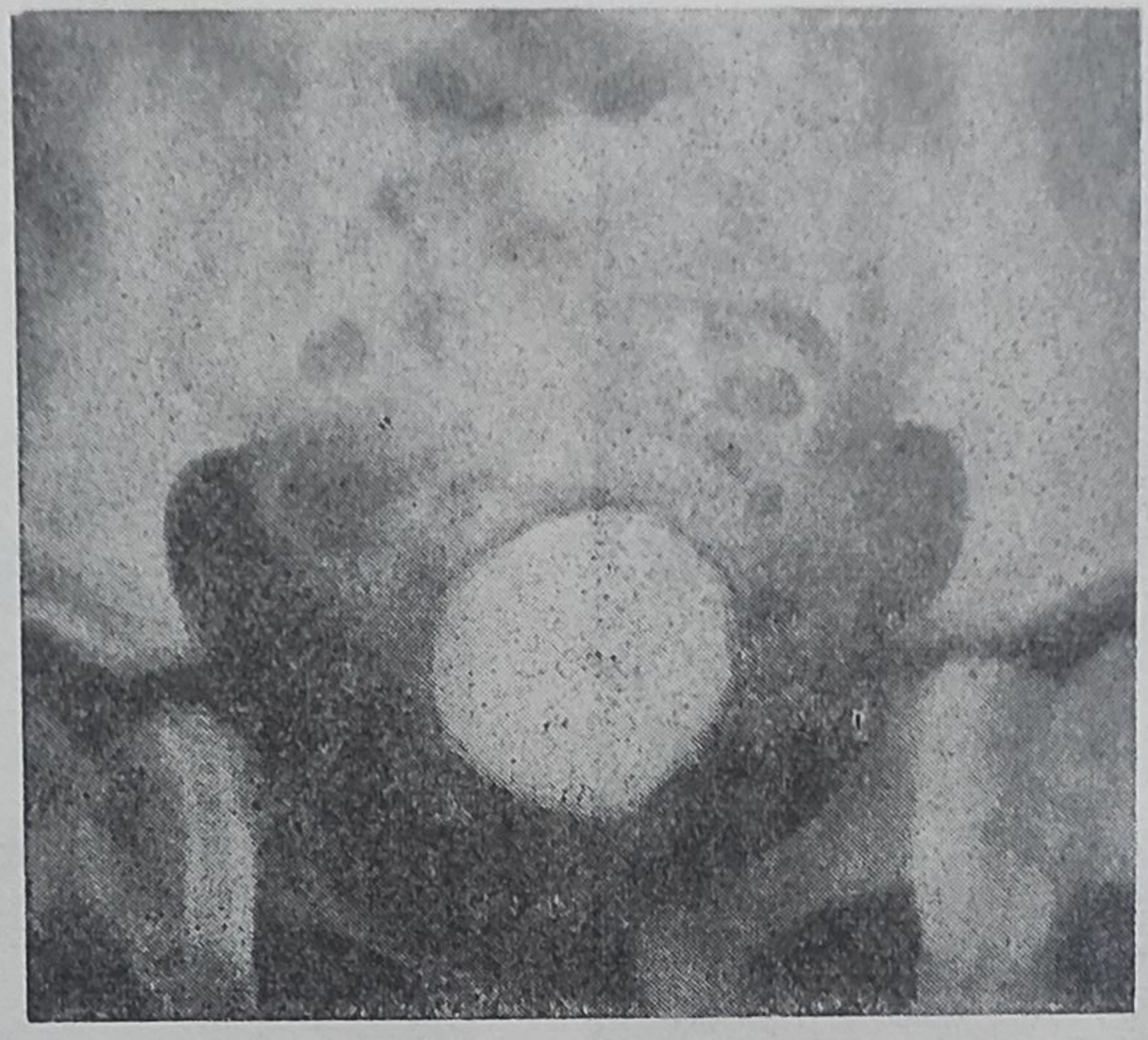


Fig. 108 — Calcul vezical.

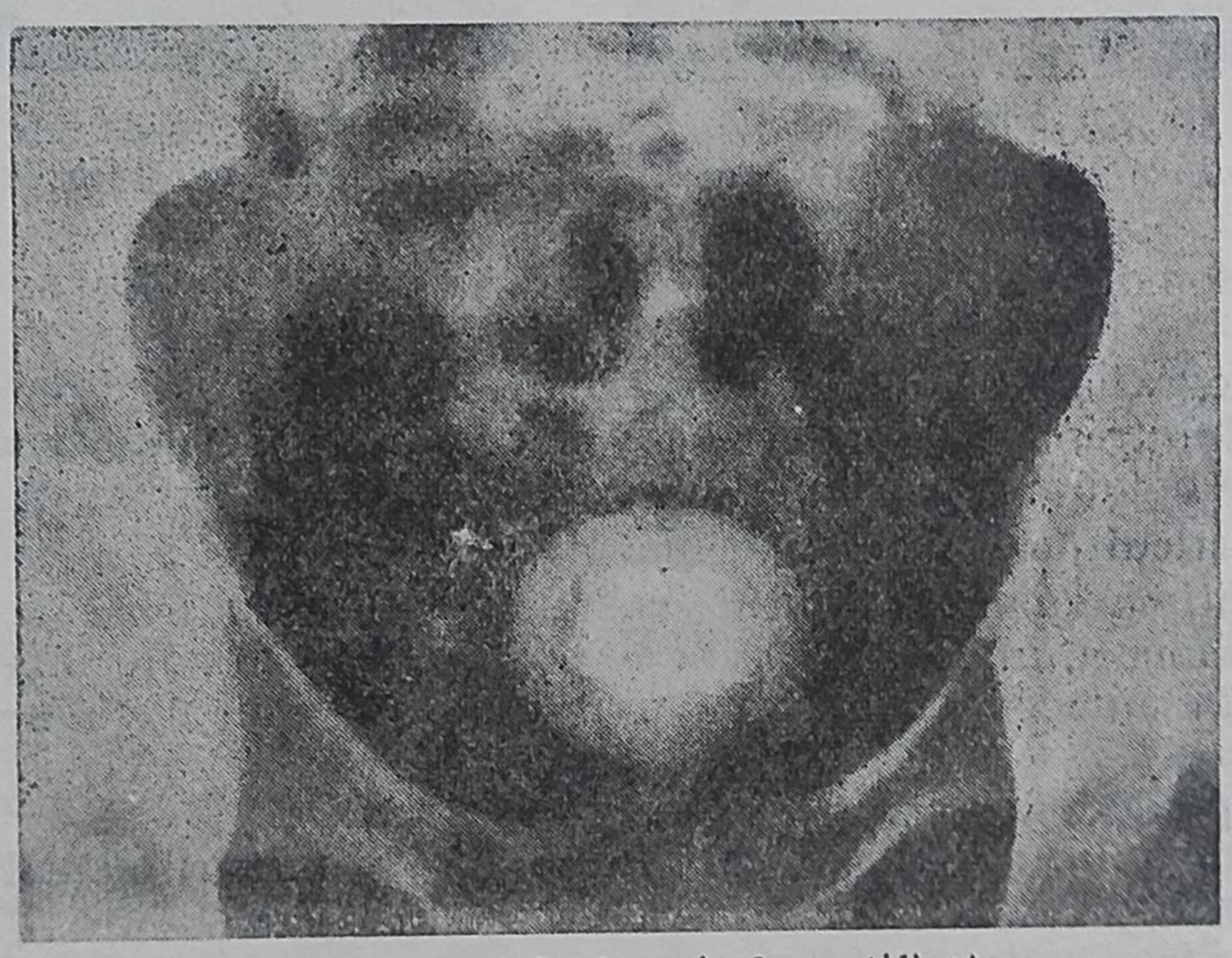


Fig. 109 — Calcul vezical stratificat.

efectuarea dozărilor biochimice menționate și a unor examinări cu caracter special ca: examenul corneei la lampa cu fantă, evidențierea cristalelor în măduva hematopoietică.

În continuare vor fi expuse principalele forme de litiază metabolică.

I. LITIAZA CISTINICĂ (cistinuria-lizinuria familială)

Boala este metabolică, ereditară şi îmbracă două varietăţi genetice:

— cistinuria-lizinuria recesivă, cu heterozigoţi normali şi homozigoţi în a căror urină se elimină în cantitate mare 4 aminoacizi: cistină, lizină, arginină şi ornitină;

— cistinuria-lizinuria incompletă recesivă este mult mai rar întîlnită decît precedenta. În această formă există în cadrul familiei afectate indivizi normali, homozigoţi, în urina cărora se elimină în cantitate mare cistină, lizină, arginină, ornitină, precum şi heterozigoţi care elimină numai cistină şi lizină.

Patogenie. Defectul metabolic este localizat la nivelul celulei tubulare şi constă în tulburarea procesului normal de transport al cistinei, lizinei, argininei şi ornitinei. Drept consecinţă se produce o eliminare sporită a acestor aminoacizi, atingînd adesea valori ce depăşesc 1 g/24 h.

Precipitarea cistinei în căile urinare depinde de cantitatea eliminată în 24 ore şi de pH-ul urinii, ştiind că la un pH=7, solubilitatea cistinei este de 300—400 mg/24 h şi creşte cu alcalinitate.

Simptomatologia este comună tuturor formelor de litiază; se manifestă prin hematurie, tulburări micţionale, colică nefretică, mai rar prin piurie şi anurie.

Diagnosticul se stabileşte pe baza următoarelor argumente:

— Evidenţierea radiologică a calculului la radiografia simplă sau urografie.

— Evidenţierea unei eliminări crescute de cistină în urină prin:

● *Reacţia Brand* necesită 5 ml urină proaspătă la care se adaugă cîteva picături de amoniac pentru alcalinizare şi 2 ml de cianură de potasiu 5%; după 5—10 minute se adaugă cîteva picături de nitroprusiat de sodiu 5%. În caz de cistinurie pozitivă se obţine o culoare roşie magenta. Reacţia nu este specifică, pune în evidenţă prezenţa compuşilor sulfhidrilici.

● *Reacţia Sullivan* constă din punerea în contact a urinii cu beta-naftochinonsulfonat de sodiu în prezenţa sulfatului de sodiu. Reacţia este specifică, permite depistarea unor cistinurii de 70 mg/l şi se pretează pentru determinări cantitative.

— Cromatografia bidimensională pe hîrtie a urinii cu evidenţierea eliminării sporite de cistină, lizină, arginină şi ornitină. Metoda permite şi precizarea varietăţilor biochimice de cistinurie.

— Evidenţierea cristalelor de cistină la examenul corneei, cu ajutorul lampei cu fantă, precum şi în punctatul medular.

— Studiul chimic, cromatografic şi radiomicrografic al calculului cu evidenţierea cistinei.

II. LITIAZA CALCICĂ

Are o incidenţă mare în cadrul calculozelor.

În mod normal, calciuria nu depăşeşte 5—6 mg/kg/24 h.

Perturbarea metabolismului calciului cu antrenarea unei litiaze consecutive se poate produce în două circumstanţe:

1. *Hipercalciurii,* la baza cărora pot sta: *hipercalciuriile de origine osoasă* (hiperparatiroidism, metastaze canceroase, mielom multiplu, sindrom Cushing şi tratamente îndelungate cu corticoizi, imobilizări prelungite); *hipercalciuriile de origine intestinală* (intoxicaţie cu vitamina D, sarcoidoză, hipercalciuria idiopatică, sindromul Burnett).

2. *Acidozele tubulare* ce pot îmbrăca următoarele forme:

a) *Acidoza tubulară cronică idiopatică;*

b) *Acidoza tubulară secundară unor boli de metabolism* (oxaloza, galactozemia, boala Wilson, intoleranţa congenitală la fructoză);

c) *Acidoze tubulare acute* din intoxicaţii cu săruri ale metalelor grele, intoxicaţii cu preparate de tetraciclină alterate şi tratament prelungit cu acetazolamină.

Simptomatologia clinică este comună tuturor formelor de litiază; se pot asocia simptomele date de afecţiunea care stă la baza perturbării metabolismului calcic.

Diagnosticul se stabileşte pe baza:

— anamnezei care poate preciza suferinţe identice intrafamiliale;

— simptomatologiei clinice;

— examenului radiologic care evidenţiază calculul pe radiografia simplă şi urografia;

— evidenţierea perturbărilor metabolismului calciului prin dozarea calcemiei, calciuriei, fosfatemiei, fosfaturiei, fosfatazei alcaline, a pH urinar şi sanguin şi parametrilor Astrup;

— studiul chimic, spectrografic şi radiomicrografic al calciului eliminat sau extras.

III. LITIAZA OXALICĂ

Perturbarea metabolismului oxalaţilor, cu apariţia litiazei se întîlneşte în următoarele circumstanţe:

1. *Oxaluria primitivă* cu două variante: (a) *oxaluria de tip I* sau aciduria glicolică dată de o anomalie a metabolismului glioxalaţilor cu o eliminare mărită de acid oxalic, glicolic şi glioxilic; (b) *oxaluria de tip II* sau aciduria L-glicerică este dată de o tulburare congenitală a metabolismului hidroxi-piruvatului.

2. *Glicinuria ereditară*, afecţiune ereditară, transmisă dominant. Caracteristică este glicinuria prin deficit de reabsorbţie tubulară, fără hiperglicinemie. Se însoţeşte frecvent de hipercalciurie idiopatică sau secundară. Calculul este format din oxalat de calciu, cu un conţinut de 0,5% glicină, care nu se întîlneşte în mod obişnuit în calculoza oxalică.

3. *Hiperoxalurie familială* cu scăderea marcată a magneziului seric şi calciurie normală (formă descrisă la adult de Desgrez şi Thomas).

Simptomatologia clinică este identică celorlalte forme de litiază.

Diagnosticul de litiază oxalică este precizat de: *ancheta familială; simptomatologia clinică; examenul radiologic* cu evidenţierea unor calculi mici, neregulaţi, de opacitate neomogenă, niciodată coraliformi, particularităţi care-i face uşor de recunoscut; *evidenţierea perturbărilor metabolismului oxalic* prin decelarea unei oxalemii mai mare de 50 mg/24 h, oxaluriei, calcemiei şi calciuriei crescute, magneziemiei şi examenul cromatografic al urinii cu evidenţierea glicocolului; *studiul chimic, spectrografic şi radiomicrografic* al calculului eliminat sau extras chirurgical.

IV. LITIAZA URICĂ

Incidenţa acestei forme de calculoză este relativ mare. Acidul uric este un acid slab, cu o solubilitate influenţată de pH. La pH 5, urina este saturată de 60 mg/l, pe cînd la pH=7, acelaşi volum de urină poate cuprinde 1 580 mg.

Circumstanţele în care se poate întîlni litiaza urică sînt:

1. *Hiperuricemie cu hiperuricurie* date de:
   a) *boli metabolice transmise genetic:* guta primară, sindromul Lesch-Hyhan care apare la copil în primele luni de viaţă cu deficit staturo-ponderal şi mintal, hipertonie musculară, coreoatetoză, tendinţa la automutilarea degetelor şi buzelor, hiperuricemie considerabilă; glicogenoză;
   b) *boli mieloproliferative.*

2. *Hiperuricurie fără hiperuricemie* prin: tulburarea reabsorbției tubulare a acidului uric; tratament cu medicamente uricozurice (probenecid, salicilați); regim bogat în proteine și purine.

3. *Litiaza urică idiopatică;* sporadică; transmisă genetic.

Diagnosticul se precizează prin: *ancheta familială; simptomatologia clinică; examenul radiologic; evidențierea tulburărilor metabolismului acidului uric* și uraților prin: dozarea acidului uric din sînge și urină, pH-ului sanguin și urinar, calcemie — calciurie, fosfatemie — fosfaturie; *studiul chimic,* spectrografic și radiomicrografic al calculului.

V. LITIAZA XANTINICĂ

Litiaza xantinică apare atunci cînd xantinuria depășește valoarea de 180 mg/500 ml urină.

Se întîlnește în:

— xantinuria primitivă — afecțiune metabolică transmisă recesiv, caracterizată prin absența xantin-oxidazei, producînd oprirea scindării purinelor la stadiul de hipoxantină și xantină;

— xantinuria secundară, prin inhibiția xantinoxidazei se produce în urma tratamentelor îndelungate cu alopurinol.

Diagnosticul se susține pe baza: *anamnezei* și *anchetei familiale, simptomatologiei clinice; examenului radiologic* care evidențiază calculi radiotransparenți; *evidențierea tulburărilor metabolismului xantinei* prin nivel scăzut pînă la nul al acidului uric în sînge și cromatografia aminoacizilor urinari cu evidențierea xantinei; *studiul clinic* și *spectrografic* al calculilor.

EVOLUȚIA LITIAZEI RENOURINARE

Litiaza urinară poate urma una din următoarele posibilități evolutive:

— menținerea calculului în parenchimul renal sau bazinet ducînd la alterarea funcțională a unei porțiuni mai mult sau mai puțin întinse din parenchimul renal;

— eliminarea calculului, însoțit de colica renală;

— migrarea calculului cu fixarea într-un segment al tractului urinar;

— recidiva calculului.

TRATAMENT

Tratamentul litiazei renourinare este complex, cuprinzînd:

1. TRATAMENT DIETETIC

Regimul alimentar joacă un rol deosebit de important în tratamentul calculozei, prin modificările fizicochimice urinare pe care le antrenează, concretizate prin modificarea pH-ului și influențarea concentrației substanțelor cristalizante și anticristalizante. Tratamentul dietetic are o valoare cel puțin egală cu a medicației. Întrucît regimul alimentar este diferit în funcție de tipul litiazei, vom trece în revistă indicațiile și restricțiile alimentare în funcție de natura chimică a calculozei.

a) LITIAZA OXALICĂ

Regimul alimentar din litiaza oxalică urmărește:

— Suprimarea sau reducerea din dietă a unor alimente bogate în

acid oxalic sau oxalaţi (tabelul XIV) şi care sînt răspunzătoare de realizarea unor concentraţii crescute de acid oxalic în urină, cum ar fi

TABELUL XIV

Conţinutul în acid oxalic la 100 g aliment

Alimentul	*Conţinutul*
Ciocolată	1 000 mg
Cacao	1 000 mg
Spanac	600 mg
Ţelină	600 mg
Rubarba	500 mg
Sfecla	300 mg
Tomate	75 mg
Fasole verde	30 mg

— Reducerea sau suprimarea unor alimente cu un conţinut mare de calciu, în cazul în care litiaza oxalică se însoţeşte de hipercalciurie:

- reducerea lactatelor la 50—100 g/zi;
- reducerea consumului de fructe la 20—40 g/zi.

— Paralelismul existent între eliminarea calciului urinar şi a ureei urinare impune o reducere a raţiei proteice zilnice. Se ştie că în condiţiile unei calciurii normale concentraţia ureei urinare este de 15—25 g, valorile crescînd progresiv în funcţie de nivelul calciuriei, obţinînd următoarele valori: 300—350 mg calciu=18—22 g uree urinară; 500—600 mg calciu urinar=35—40 g uree urinară.

În astfel de cazuri se preferă ca aportul proteic necesar să se facă prin carne de peşte sau jambon.

— Relaţia de proporţionalitate existentă între eliminarea de Na şi Ca urinar impune instituirea unei diete sărace în NaCl pînă la suprimarea sa totală.

Ca aspect concluziv, în toate cazurile de litiază oxalică regimul alimentar va consta din suprimarea alimentelor bogate în oxalaţi, la care se asociază, în cazul existenţei hipercalciuriei restricţia lactată, aport moderat de carne şi regim sărac în clorură de sodiu. Regimul clasic de restricţie glucidică nu şi-a dovedit eficacitatea, în acest sens recomandîndu-se un aport moderat de hidrocarbonate.

b) LITIAZA FOSFATICĂ

Litiaza fosfatică apare în condiţiile unei urini alcaline. Teoretic, ar fi indicată o alimentaţie acidifiantă, deci carnată.

O astfel de dietă este însă dăunătoare întrucît pe baza relaţiei de directă proporţionalitate existentă între eliminarea urinară de calciu,

fosfor și uree, la un astfel de regim se favorizează eliminări mari de Ca și P, cu posibilitatea depunerii lor. De aceea se preferă un regim echilibrat, fără exces.

În caz de litiază fosfatică secundară unei litiaze oxalice se aplică regimul menționat la litiaza oxalică.

Indicațiile unui regim acidifiant se limitează la profilaxia recidivei unui calcul fosfatic, după extracția chirurgicală a acestuia.

c) LITIAZA URICĂ

Se dezvoltă în condițiile unei acidități urinare crescute, fapt care impune:

— un regim vegetarian cu efect alcalinizant;

— excluderea alimentelor bogate în nucleoproteine și care se metabolizează pînă la acid uric cum ar fi: carnea de vită, ficatul, viscerele, creierul, ceaiul, cafeaua;

— reducerea substanțială a aportului protidic și reducerea moderată a hidrocarbonatelor în cazul decelării unei hiperproducții endogene de acid uric pe seama unor derivați proteici (glicocol, serină, glutamină, acid aspartic) sau glucidici (riboză, monozaharide cu 5 atomi de carbon).

d) LITIAZA CISTINICĂ

Reclamă un regim alimentar cu reducerea proteinelor și suprimarea totală a oului.

În cadrul tratamentului dietetic al litiazelor intră și raționalizarea aportului lichidian zilnic, care impune:

— asigurarea unui aport lichidian substanțial care să permită o diureză bună, cu densitatea urinară constantă de 1 010 (măsurarea densității se va face de mai multe ori pe zi);

— fracționarea rației lichidiene în mai multe prize, cu administrare atît în cursul zilei cît și noaptea;

— apele minerale bicarbonatate sînt recomandate în litiaza urică dar contraindicate în cea fosfatică sau oxalică;

— se admite consumul unor lichide nealcoolizate ca suc de fructe, limonadă, sifon.

2. TRATAMENT MEDICAMENTOS

Tratamentul medicamentos este în etapa actuală descurajant atît din cauza eficienței sale reduse (ineficient în cazul calculilor mari) cît și puținelor medicamente pe care le avem la dispoziție.

Dintre medicamentele litolitice citățm Renogal-ul (Rowatinex, Spasmocystenal) care are un efect de creștere a fluxului sanguin renal (consecutiv căruia diureza crește), antispastic și antiseptic. Se administrează în doze de 3×5—10 picături/zi.

Litiaza urică beneficiază de tratament cu Allopurinol, medicament capabil să scadă nivelul seric și urinar de acid uric. Mecanismul său de

acţiune constă în inhibarea unei enzime — xantinoxidaza — care favorizează transformarea hipoxantinei în xantină şi a acesteia în acid uric.

Litiaza cálcică recunoaşte ca sancţiune terapeutică utilizarea fie a răşinilor schimbătoare de ioni (fixează calciul alimentar în intestin eliminîndu-l), fie sărurile de magneziu capabile să reducă calciul ionizat şi să scadă astfel calciuria.

Tratamentul medicamentos este însă de mare importanţă în tratamentul colicii nefretice. Aceasta necesită un tratament prompt cu:

a) *spasmolitice* care favorizează eliminarea calculului:
   — papaverină 6 mg/kg/24 h intravenos lent;
   — atropină 0,25—0,5—1 mg intravenos sau intramuscular;
   — novocainã 1% 10—15 ml intravenos lent;
   — infiltraţie lombară paravertebrală cu novocainã 0,5—1% 25—50 ml;
b) *analgezice* (utilizabile numai după tratamentul antispastic) ca:
   — Algocalmin 1—2 ml intramuscular profund;
   — Mialgin: 6 mg/kg/zi, eventual în mai multe prize, fără a depăşi 100 mg pe o doză;
c) *neuroleptice* cu efect de potenţare a medicaţiei sedative:
   — plegomazin 0,5—1 mg/kg/zi intramuscular.

La acest tratament medicamentos se vor asocia băi fierbinţi repetate sau împachetări umede şi calde.

După calmarea durerii se va continua tratamentul cu: Lizadon-supozitoare, 1—2/24 h, Spasmocromonă 0,01 g/kg/zi, papaverină per os sau intramuscular.

3. TRATAMENT CHIRURGICAL

Se pretează pentru tratament chirurgical — ablaţia calculului, nefrectomie — acei calculi care sînt mai mari de 5 mm şi nu pot fi eliminaţi. Concomitent se vor elimina obstacolele care împiedică scurgerea urinii, obstacole care prin persistenţă pot duce la recidiva calculozei

În litiaza vezicală se poate efectua liza mecanică a calculului cu litotritorul.

4. TRATAMENTUL COMPLICAŢIILOR

Complicaţia cea mai frecvent apărută şi care necesită o sancţiune terapeutică este infecţia. Tratamentul ei se va face energic şi susţinut, în funcţie de germeni şi sensibilitatea lui.

PROFILAXIA RECIDIVEI CALCULOZEI

Se face prin realizarea a 3 obiective: *diureză bună,* cu obţinerea unei densităţi urinare de 1 010—1 012, condiţie care asigură scăderea concentraţiei sărurilor din urină; *corectarea pH-ului urinar; măsuri dietetice şi medicamentoase* similare celor din tratamentul curativ al litiazei.

15. ANOMALIILE CONGENITALE ALE APARATULUI URINAR

Malformaţiile congenitale ale rinichiului şi căilor urinare ocupă un loc foarte important în cadrul malformaţiilor congenitale luate global, prin frecvenţa lor mare.

Anomaliile aparatului renourinar interesează: modificări de formă, aşezare, număr, dimensiune, vascularizaţie sau comunicări anormale în cadrul diverselor segmente ale căilor excretorii.

După Burghele, anomaliile aparatului uro-genital se împart în:

— anomalii ale aparatului urinar superior, interesînd rinichiul şi ureterele;

— anomalii ale aparatului urinar inferior, interesînd vezica urinară şi uretre.

I. ANOMALIILE APARATULUI URINAR SUPERIOR

A. ANOMALIILE RINICHIULUI

Deţin locul central în cadrul malformaţiilor urogenitale, nu numai prin frecvenţa ridicată sau varietatea mare de forme pe care le îmbracă, ci şi prin frecvenţa atingerii rinichiului malformat de o serie de procese patologice, cum ar fi: infecţiile, litiaza renală, neoplaziile etc.

1. ANOMALII DE NUMAR

a) **Agenezia renală bilaterală** este o anomalie incompatibilă cu viaţa, descoperirea ei fiind făcută cu ocazia efectuării necropsiilor la nou-născuţi decedati în primele ore sau zile de viaţă. Au fost descrise totuşi cazuri de nou-născuţi care au supravieţuit pînă la 10 sau chiar 21 de zile. Afecţiunea nu are un tablou clinic conturat, de aceea diagnosticarea ei *intra vitam* nu se poate face. Anatomopatologic se asociază cu anomalii ale ureterelor sau absenta lor, cînd poate coexista şi absenţa vezicii urinare.

b) **Rinichiul unic congenital,** afectînd în mod egal ambele sexe, se asociază frecvent cu malformaţii ale ureterului, cum ar fi: agenezie ureterală, ureter rudimentar, ureter orb; alteori cu malformaţii care interesează direct rinichiul, hipoplazie, hidronefroză, ureterohidronefroză, ectopie renală.

Clinic, rinichiul unic nu are o simptomatologie caracteristică. Descoperirea lui pleacă fie de la necesitatea investigării cauzei unui enurezis (care-l însoţeşte într-un număr foarte mare de cazuri), fie întîmplător, încercînd a elucida unele afecţiuni medicale ca: hipertensiunea arterială sau afecţiuni abdominale. Urografia, care evidenţiază numai o nefrogramă unilaterală (fig. 110) se completează cu o cromocistografie, care arată că eliminarea substanţei colorate în vezică se face într-o singură parte. Ca examene complimentare se pot efectua: pielografia ascendentă, retropneumoperitoneul, aortografia, scintigrafia renală, nefrograma izotopică.

Aortografia aduce un aport deosebit în diferenţierea rinichiului unic congenital de o hipoplazie sau aplazie renală, fapt adeseori dificil de precizat pe urografie. În rinichiul unic congenital există o singură arteră renală — cea care irigă rinichiul existent — pe cînd în hipoplazie sau aplazie, alături de o arteră renală de calibru normal, există o arteră mică, corespunzătoare rinichiului hipoplazic sau aplazic (fig. 111).

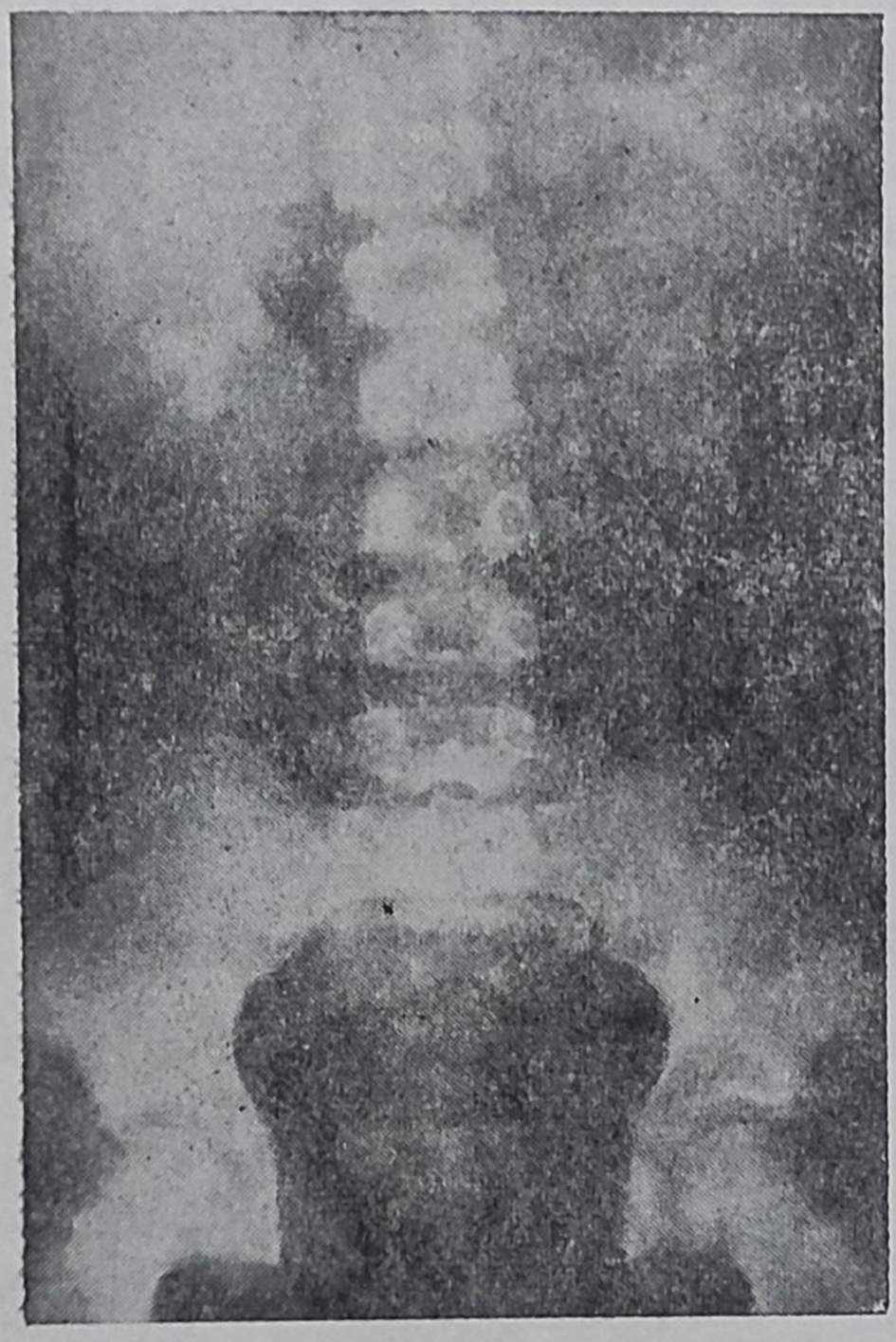


Fig. 110 — C.D. 11 ani. — *Urografie* — lipsa opacifierii renourinare stîngi.

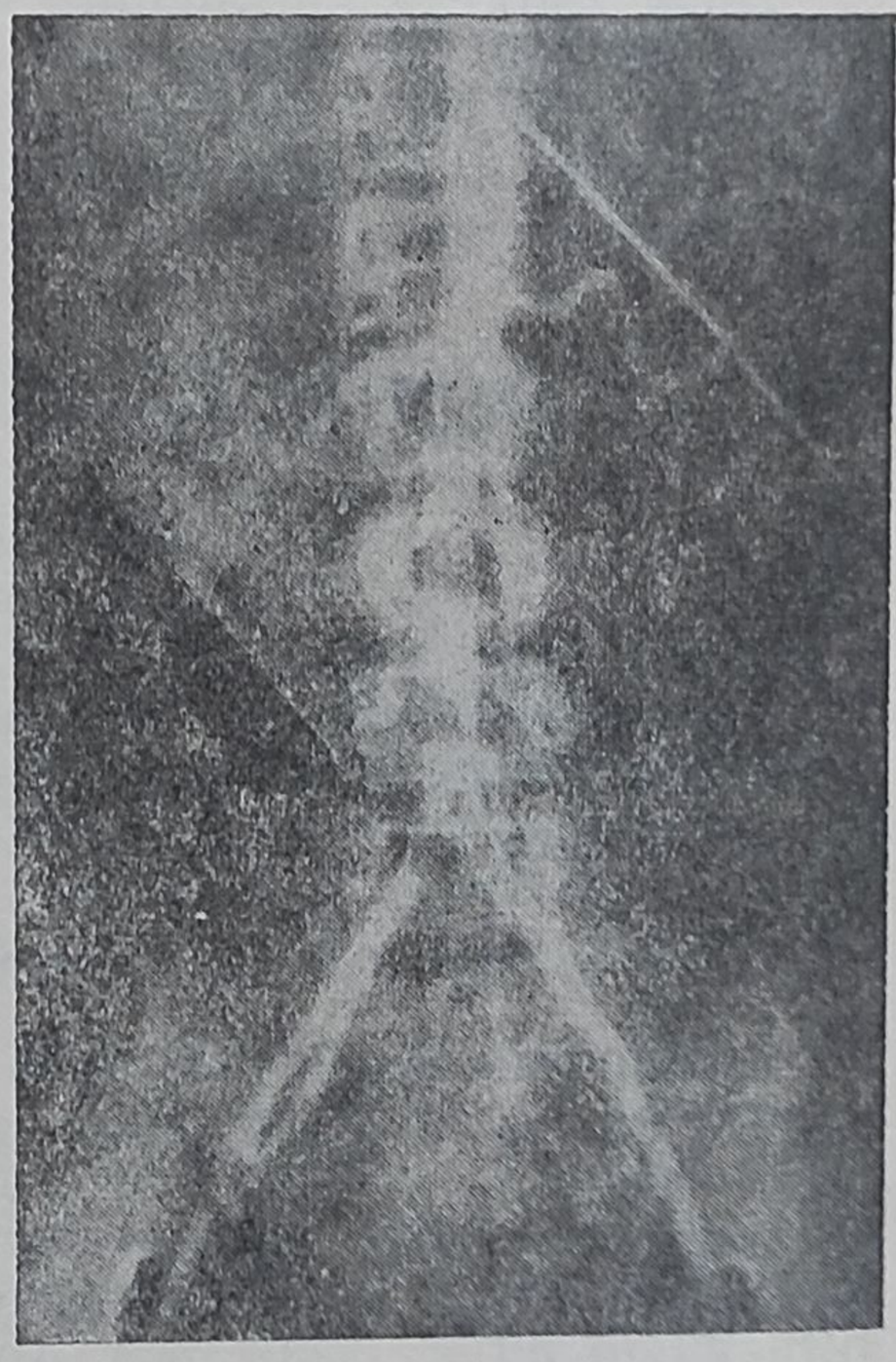


Fig. 111 — C.D. 11 ani. — Aortografie translombară — agenezie renală stîngă.

Evolutiv, rinichiul unic poate acoperi, de multe ori, necesităţile de depurare a organismului, pentru un timp mai mult sau mai puţin îndelungat. Important de menţionat este frecvenţa mare cu care rinichiul unic suferă îmbolnăviri ca hidronefroza sau infecţii.

c) **Rinichi supranumerari.** Anomalia este rar întîlnită. *Anatomopatologic* se caracterizează prin prezența a doi sau mai mulți rinichi în aceeași lojă renală, uni- sau bilateral, fiecare rinichi supranumerar avînd un pedicul vascular și o cale excretorie proprie. În general, rinichiul supranumerar este hipoplazic și situat, în marea majoritate a cazurilor, deasupra rinichiului normal. *Clinic*, anomalia este mută. Evidențierea ei se poate face prin urografie intravenoasă, impusă adesea de grefarea unei afecțiuni ca: infecție, litiază, mai rar tumoare sau tuberculoză.

Tratamentul vizează ablația chirurgicală a rinichiului supranumerar numai dacă se adaugă una dintre afecțiunile sus-amintite.

2. ANOMALII DE MĂRIME

a) **Aplazia renală uni- sau bilaterală** constituie o anomalie rară, caracterizată prin persistența unor vestigii de țesut renal (glomeruli fibrozați și cu calcificări la care se asociază tubi atrofici), cuprins într-o masă de țesut sclerolipomatos. Organul care nu păstrează forma rinichiului are un volum mult mai mic, nu are calice și bazinet, fapt care demonstrează că este afuncțional. Pe restul de parenchim rămas se pot grefa procese patologice ca: piurii, nevralgii, hipertensiune arterială, reclamînd în astfel de cazuri ablația chirurgicală. Diagnosticul se stabilește pe baza urografiei i.v., aortografiei și nefrogramei izotopice.

Aplazia renală bilaterală nu este compatibilă cu viața.

b) **Hipoplazia renală** se caracterizează prin volumul scăzut al unuia, foarte rar al ambilor rinichi, reducîndu-se la 3—5 piramide. Rinichiul hipoplazic se asociază de obicei cu reducerea numerică a calicelor, dilatația bazinetului (mai rar acesta este rudimentar); ureterul este normal. Histopatologic rinichiul hipoplazic poate îmbrăca două aspecte:

— hipoplazia simplă, în care structura microscopică este normală;

— hipoplazia displastică, în care, alături de structura microscopică normală, întîlnim zone cu aspecte chistice și/sau tubi renali de tip primitiv.

Simptomatologia clinică este diferită, după cum hipoplazia interesează numai unul din rinichi sau pe amîndoi.

Hipoplazia unilaterală este mult timp asimptomatică, fiind de multe ori diagnosticată cu ocazia efectuării unor investigații pentru elucidarea unei pielonefrite cronice sau litiaze, întrucît afecțiunile amintite se grefează mult mai frecvent pe un astfel de rinichi decît pe unul normal.

Hipoplazia renală bilaterală dezvoltă rapid semnele insuficienței renale cronice, ducînd rapid la exitus.

Diagnosticul de rinichi hipoplazic nu ridică probleme dificile. El poate fi susținut pe baza urografiei intravenoase (injectarea slabă cu substanță de contrast sau rinichi mut), coroborat cu pielografia retrogradă (calice mici) și renoscintigramă (fig. 112).

Rinichiul hipoplazic complicat beneficiază de un tratament chirurgical în cazul în care rinichiul celălalt este normal morfologic și funcțional.

Rinichiul hipoplazic bilateral va fi tratat de regulă conservator cît mai mult timp, asociat cu dializă extrarenală.

c) **Hiperplazia renală** constă dintr-o creştere de volum a rinichiului, de obicei ca reacţie de răspuns la rinichiul contralateral hipoplazic, aplazic sau agenezic. Rar hiperplazia renală este bilaterală.

3. ANOMALII DE FORMA

Sînt cuprinse următoarele tipuri de malformaţii:

a) **Anomalii de formă propriu-zise,** care îmbracă aspectul de: rinichi lung, ascuţit, scurt, rotund, în clepsidră, rinichi poliglobulari, polilobaţi etc., nu au nici o semnificaţie patologică (vezi explorarea radiologică).

b) **Anomalii de conexiune reciprocă,** în care rinichii suferă un proces de sudare în diverse puncte, ca rezultat al alipirii celor două blasteme metanefrogene încă din perioada intrauterină.

Îmbracă mai frecvent următoarele *forme:*

— rinichi unic simfizat, realizînd o masă unică prin sudarea celor doi rinichi pe linia mediană sau la cei doi poli. Faţa posterioară este locul de emergenţă a doi pediculi vasculari iar faţa anterioară a două bazinete;

— rinichiul sigmoid, produs prin sudarea polului inferior al unui rinichi cu polul superior al celuilalt. Ţesutul renal rezultat poate fi situat median sau lateral;

— rinichiul în potcoavă este cea mai frecventă anomalie de formă, interesînd preponderent sexul masculin (fig. 113 şi 114).

Anatomopatologic constă din sudarea rinichilor la polii omonimi. Se creează astfel un istm de unire, format în marea majoritate a cazurilor din ţesut renal, mai rar din ţesut conjunctiv.

Faţa anterioară sau hilară este locul de emergenţă a unui bazinet unic sau dublu, continuat înspre ţesutul renal cu un calice multiplu, ce radiază în toate direcţiile, iar în afară cu un ureter unic sau dublu.

Vascularizaţia este anarhică, nesistematizată.

Simptomatologia clinică este absentă într-un număr apreciabil de cazuri. Atunci cînd ea există, este rezultatul unor complicaţii ca: infecţii supraadăugate, litiază, hidronefroză, nefrite întîlnite într-o incidenţă mult mai mare la rinichiul în potcoavă, faţă de rinichiul normal. Diagnosticul este uşor, prin coroborarea datelor obţinute la urografie (inversiunea unghiului birenal cu formarea unui unghi deschis în sus, imagini pielocaliceale mediane, calice orientate în toate direcţiile, uretere concave dorsal, apropierea anormală pe linia mediană a celor doi rinichi) cu scintigrama, eventual cu ureteropieloradiografia.

Tratamentul va fi diferenţiat după simptomatologie. Formele asimptomatice necesită doar un control periodic. În formele complicate, oportunitatea intervenţiei operatorii va fi hotărîtă după o matură chibzuinţă, ţinînd cont de tipul complicaţiei şi starea funcţională a parenchimului renal.

Fig. 112 — Urotomografie — hipoplazie renală dreaptă.

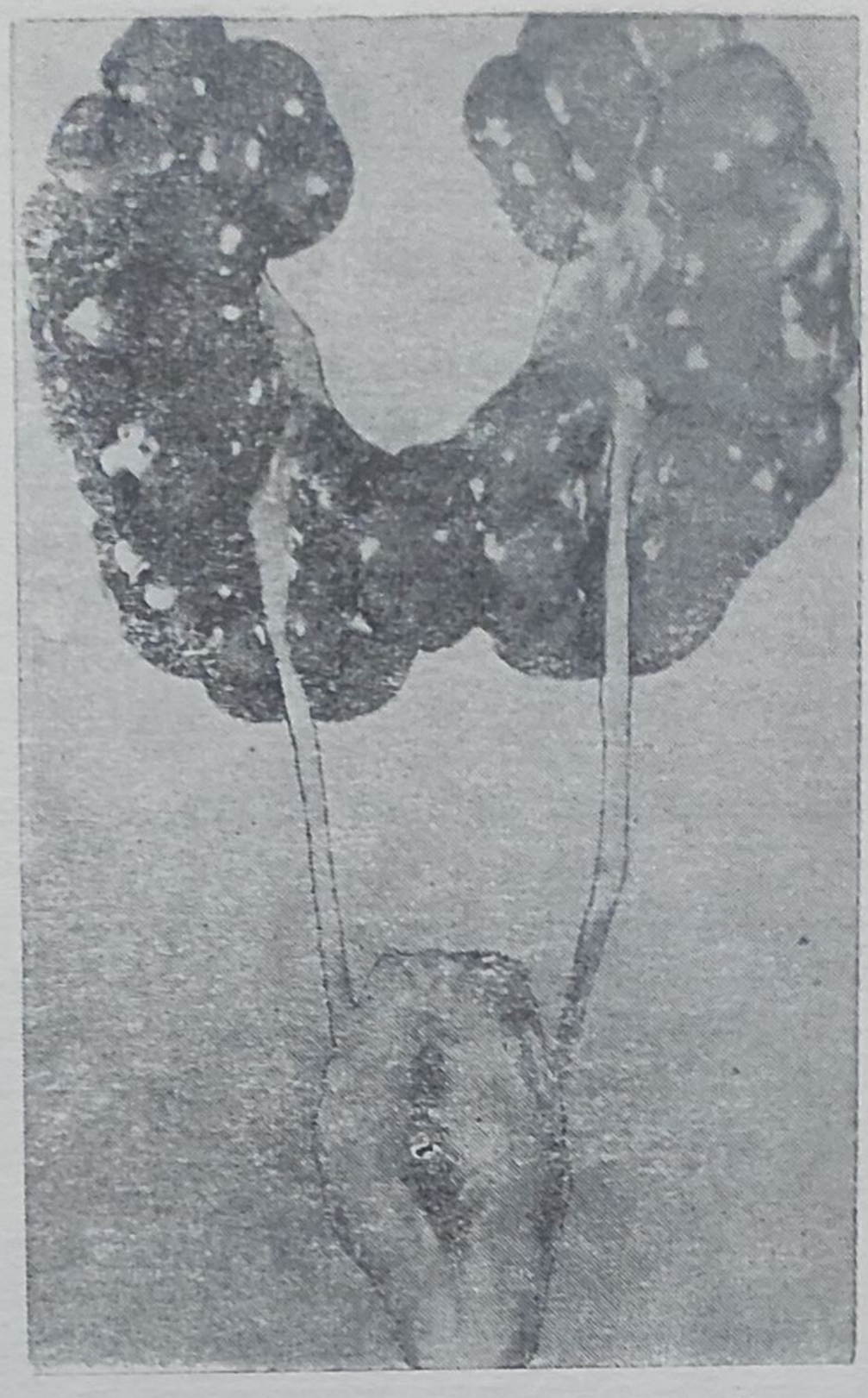


Fig. 113 — Rinichi în potcoavă.

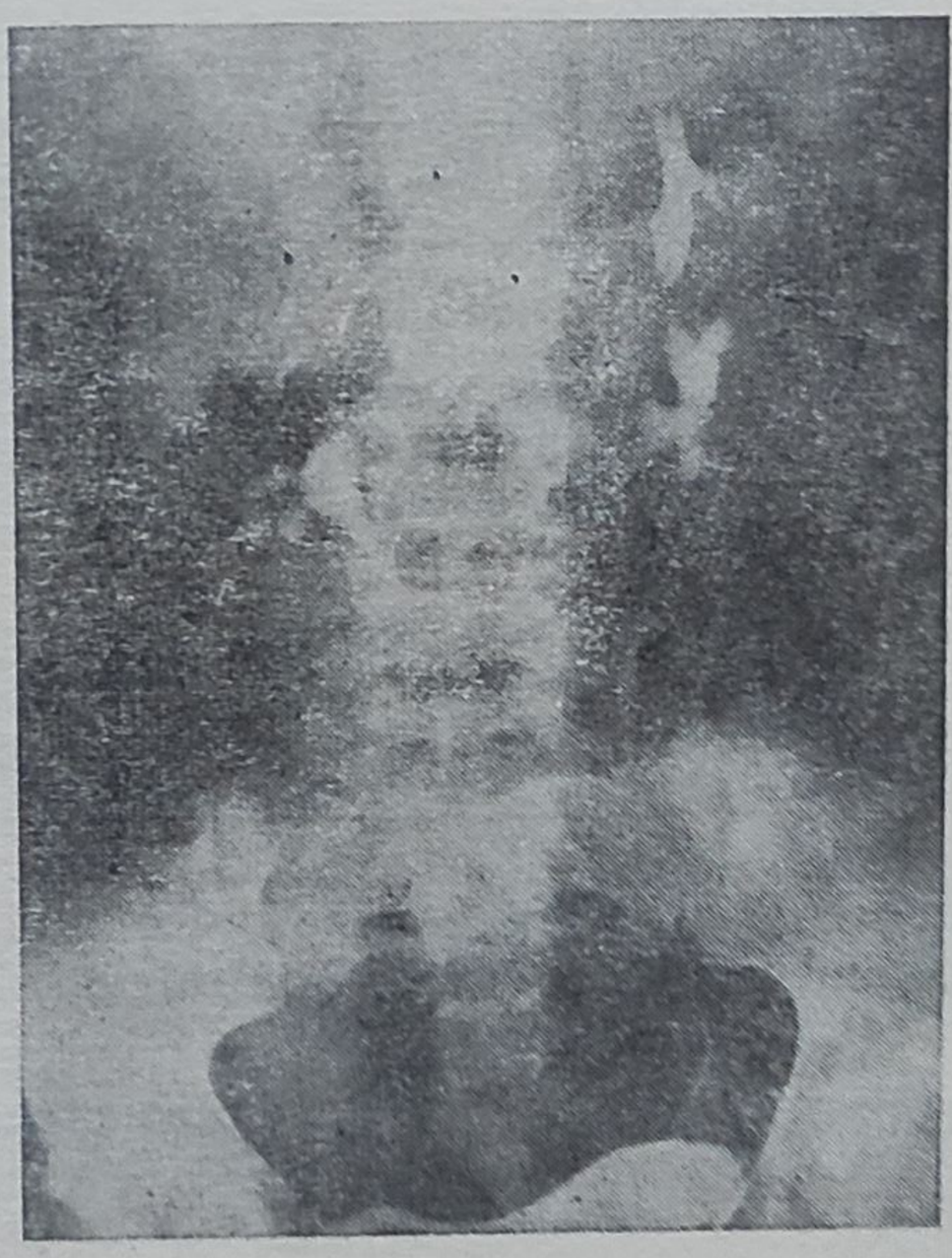


Fig. 114 — Urografie — rinichi în potcoavă.

4. ANOMALII DE POZIȚIE

În cadrul acestei anomalii, rinichii au o plasare anormală, ocupînd cele mai variate sedii. Clasificarea anomaliilor de poziție se face în funcție de două criterii (Burghele):

— poziția rinichiului cu localizare toracică, lombară înaltă, ileolombar, iliac, pelvin;

— deschiderea ureterului în vezică realizînd ectopia directă cînd deschiderea este în aceeași parte cu rinichiul și ectopia încrucișată, în care deschiderea ureterului se face contralateral față de rinichi.

Clinic, afecțiunea este mută mult timp, evidențierea ei făcîndu-se prin complicațiile asociate.

Diagnosticul este pus cu ajutorul urografiei care precizează cele două elemente: poziția rinichiului și modul de deschidere a ureterului în vezică.

Diagnosticul diferențial se va face cu ptoza renală. În ectopia renală pedicului vascular este scurt, născîndu-se din aorta terminală sau ramurile ei, pe cînd în ptoza vasculară este lung, avînd ca loc de emergență sediul normal al arterei și venei renale.

Tratamentul va fi în general conservativ, dar în funcție de complicații și starea funcțională a parenchimului renal se va pune problema nefrectomiei.

5. ANOMALII DE ROTAȚIE

Constau în modificări ale poziției rinichiului, situat însă normal în loja renală, prin perturbarea celor 3 componente care asigură migrația normală a rinichiului: ascensiune, rotație medială și deflexie axială.

Se prezintă sub 3 forme:

— rotații în exces — bazinetul privind posterior;

— rotații în minus — bazinetul privește anterior;

— rotații inverse — bazinetul privește lateral.

Afecțiunea nu se manifestă clinic decît în caz de apariție a unei complicații.

Anomalia necomplicată nu necesită tratament. Va beneficia de urmărire periodică pentru a surprinde momentul apariției complicațiilor. În acestea, de la caz la caz, bine motivat, se poate recurge la nefrectomie.

6. ANOMALII DE VASCULARIZAȚIE

Existența multiplelor variante de dispoziție a vaselor renale face ca aceste anomalii să fie supuse încă discuțiilor și remanierilor. S-a convenit însă să se considere ca anomalie de vascularizație formele ce se însoțesc de o suferință a rinichiului ca: hidronefroză (fig. 115), hipertensiune arterială nefrogenă, nefrită cronică, scleroatrofie renală.

Diagnosticul afecțiunii se precizează prin urografie, angiografie renală, scintigrafie renală. *Tratamentul* este chirurgical, de tip plastic-conservativ.

7. ANOMALII DE STRUCTURA

a) BOALA POLICHISTICĂ

Boala polichistică renală se caracterizează prin dezvoltarea a numeroase formaţiuni chistice care cuprind ambii rinichi, antrenînd în mod secundar o insuficienţă renală.

Etiologia afecţiunii nu a fost încă precis stabilită. Se cunosc atît forme familiale (ereditare şi congenitale), cît şi forme izolate, sporadice.

În funcţie de structura histologică şi simptomatologie se diferenţiază: boala polichistică renală — forma infantilă şi boala polichistică renală — forma adultă.

Anatomie patologică. Elementul comun ambelor forme este chistul, în funcţie de localizarea căruia se diferenţiază: chisturi glomerulare, chisturi tubulare şi chisturi excretoare.

Chisturile glomerulare sînt formaţiuni rotunjite, complet închise care nu comunică cu tubul, avînd la un pol un glomerul foarte redus. Nu participă la formarea urinii.

Chisturile tubulare sînt localizate pe tubul proximal sau distal, se deschid în tub şi au o oarecare activitate funcţională, participînd la formarea urinii.

Chisturile secretoare se află în legătură cu tuburile colectoare, sînt pline cu urină, participînd la formarea acesteia.

Nota de diferenţă dintre maladia polichistică renală forma infantilă este dată de predominanţa nefronilor cu chisturi închise faţă de forma adultă, în care predomină nefronii cu chisturi deschise.

În forma infantilă, ambii rinichi sînt mult măriţi de volum, cu forma păstrată, suprafaţa netedă, dar cu numeroase pete opalescente, reprezentînd extremitatea corticală a chisturilor (fig. 116).

Pe suprafaţa de secţiune se remarcă aspectul spongios dat de prezenţa a numeroase chisturi care ocupă tot rinichiul, ducînd la ştergerea liniei corticomedulare (fig. 117). Formaţiunile chistice sînt tapetate de un epiteliu cubic (fig. 118 şi 119). Forma infantilă a maladiei polichistice renale se poate însoţi de existenţa unor chisturi în parenchimul hepatic (fig. 120).

În forma adultă, volumul rinichilor este de 3—5 ori mai mare decît în mod normal, cu pierderea formei normale datorită proeminării pe suprafaţă a unor formaţiuni chistice de mărime diferită (fig. 121 şi 122). Decapsularea se face greu, antrenînd ruptura pereţilor unora din chisturi. Pe secţiune, chisturile au o formă sferică, de diametre variate, pline cu un conţinut lichid, iar spaţiul dintre ele este ocupat de parenchimul renal de aspect normal. Peretele chistic are o structură fibro-colagenică tapetat de un epiteliu plat.

Simptomatologie clinică. Tabloul clinic prezintă mari diferenţe în cadrul celor două forme anatomopatologice descrise mai sus.

În *forma infantilă*, nota de gravitate deosebită a afecțiunii duce la apariția precoce a simptomatologiei clinice. Formele cele mai grave antrenează moartea intrauterină sau în primele ore după naștere, fără un tablou clinic patognomonic, cauza decesului fiind precizată numai la examenul necroptic. Formele mai puțin severe permit o supraviețuire de

Fig. 115 — Hidronefroză gigantă datorită obstrucției joncțiunii pieloureterale prin vas polar (confirmat operator).

Fig. 116 — Boală polichistică tip infantil.

zile — săptămîni — luni, timp în care se instalează un tablou clinic mai mult sau mai puțin complex, ce poate cuprinde unul sau mai multe semne ca:

— mărire de volum a abdomenului, cu palparea unor mase tumorale bilaterale și proteinurie;

— semne de insuficiență renală acută cu: oligoanurie, modificări ale examenului de urină, manifestări digestive (vărsături, grețuri, meteorism abdominal, scaune diareice), manifestări nervoase (astenie, contracturi musculare, hiperreflectivitate osteotendinoasă, convulsii, tetanie, subcomă sau comă), tulburări biochimice (retenție azotată, acidoză metabolică, hiperpotasemie);

Fig. 117 — Rinichi polichistic infantil (după Anderson).

Fig. 118 — Aspect în fagure de miere al rinichiului polichistic infantil congenital.

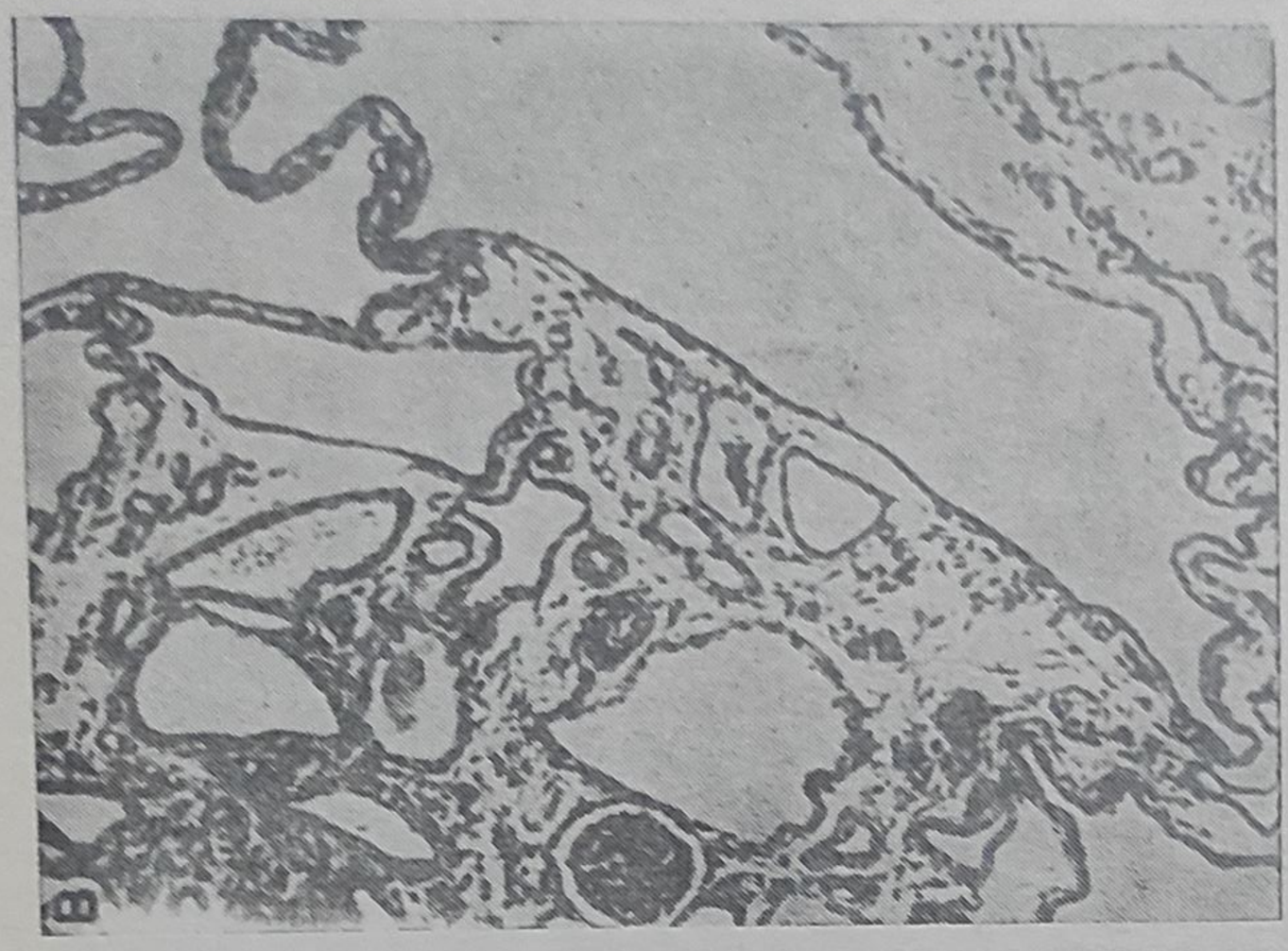


Fig. 119 — Aspectul din fig. 118 la ∅ mult mărit.

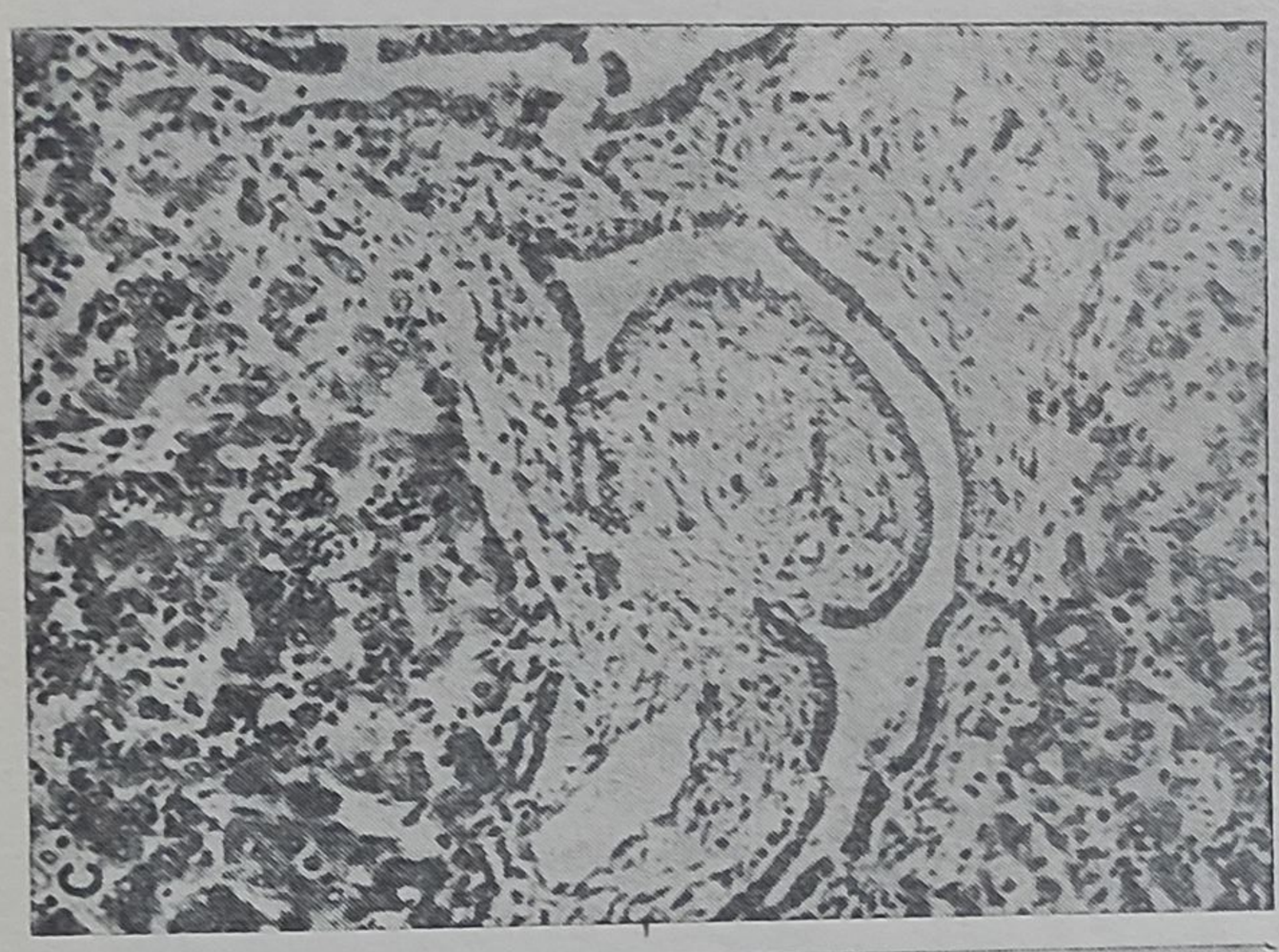


Fig. 120 — Ficat congenital polichistic asociat rinichiului polichistic. Chisturile par să aibe originea în ductul biliar.

Fig. 121 — Rinichi polichistic de tip adult la un nounăscut (după Kissane).

— instalarea unei hipertensiuni arteriale, ce va antrena o cardiomegalie și insuficiență cardiacă consecutivă;

— semne de insuficiență renală cronică cu: tulburări digestive (anorexie marcată, însoțită sau nu de grețuri, vărsături, diaree), tulburări de creștere cu instalarea unui nanism renal, osteodistrofie cu rahitism vita-

Fig. 122 — Rinichi polichistic tip adult la un nou-născut (după Kissane).

Fig. 123 — Urografie — rinichi polichistic tip infantil.

minorezistent, anemie și tabloul biologic caracteristic (proteinurie, alterarea funcțiilor renale, retenție azotată, acidoză metabolică, tulburări electrolitice).

Forma adultă — întîlnită la un număr foarte mic de copii — rămîne asimptomatică o perioadă lungă de timp. Ca simptome de debut se întîlnesc cel mai frecvent: durerile lombare, hematuria și proteinuria, ca semne solitare sau asociate. În perioada de stare, la triada de debut se mai adaugă hipertensiunea arterială, sindromul de insuficiență renală, sindromul de infecție urinară, precum și evidențierea palpatorie a tumorii renale, rinichii apărînd măriți de volum și inegali.

Diagnosticul afecțiunii întîmpină uneori dificultăți serioase, mai ales la vîrsta de sugar sau nou-născut.

Diagnosticul de maladie polichistică renală se poate pune pe:

— simptomatologia clinică, în cadrul căreia locul central este ocupat de precizarea tumorii renale;

— urografie intravenoasă (fig. 123 și 124), care poate indica: o mărire a ariei de dispariție a arborelui caliceal; dezorientarea axului calicelor; anomalii morfologice ale calicelor (mici, efilate, dilatate);

— aortografia ce evidențiază imagini lacunare multiple de talie variată, diseminate în tot parenchimul;

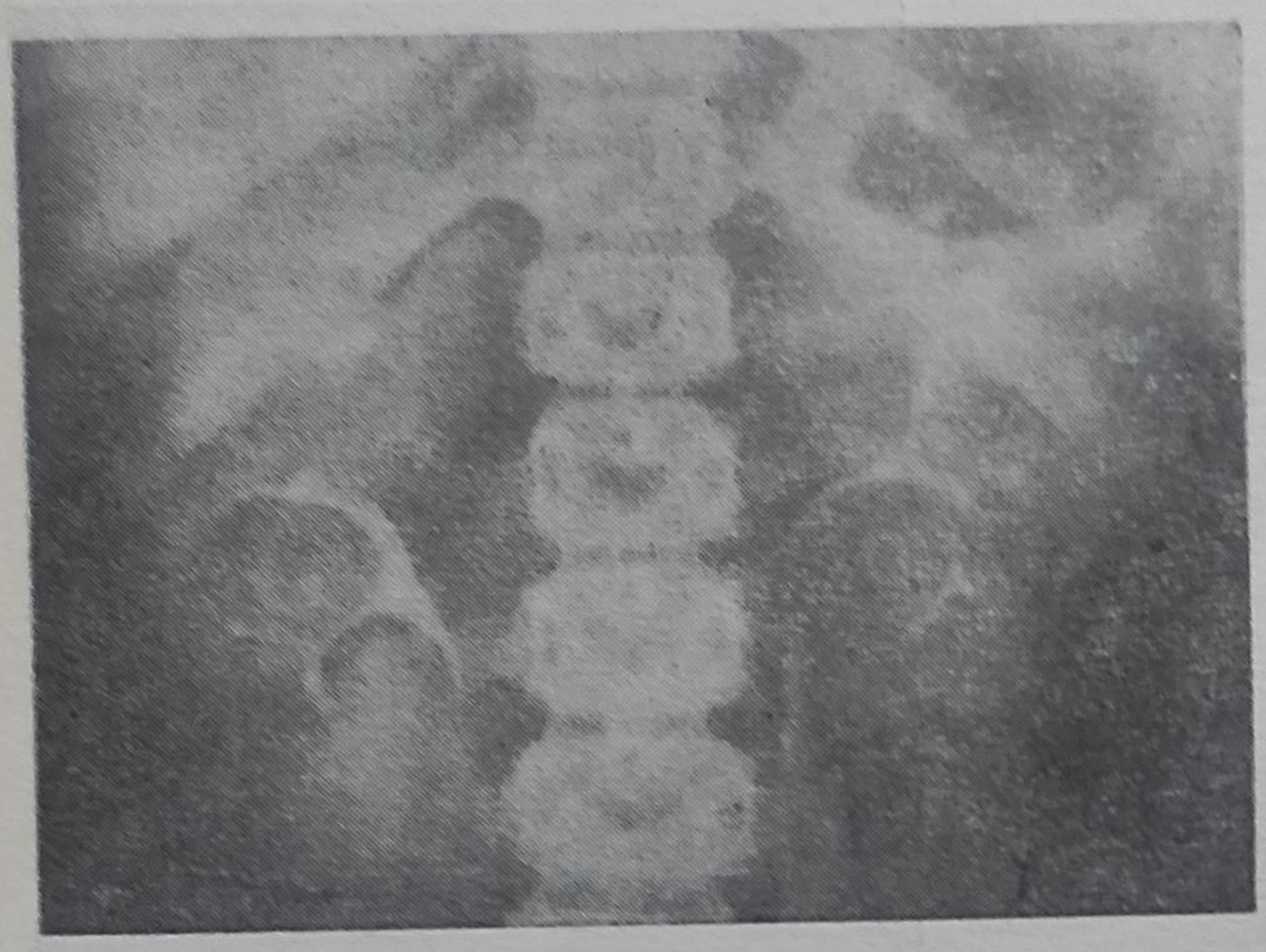


Fig. 124 — Urografie — rinichi polichistic tip adult.

— scintigrafia renală poate preciza mărirea de volum a rinichiului, schimbarea formei sau lacune rotunde inegale.

Complicațiile ce pot surveni în cursul maladiei polichistice sînt numeroase și constau din: hematurii masive, infecția cronică, litiaza, transformarea neoplazică, compresiunea organelor vecine.

Evoluție — prognostic. Afecțiunea evoluează invariabil, într-un timp mai scurt sau mai lung, spre insuficiență renală, motiv pentru care prognosticul rămîne rezervat.

Tratament. Maladia polichistică nu dispune de un tratament specific și eficient. El se mărginește la un tratament de prevenire a complicațiilor și unul simptomatic, legat de simptomatologia clinică sau cea a insuficienței renale. Tratamentul chirurgical rămîne de excepție.

b) BOALA CHISTICĂ MEDULARĂ

Constă din prezența unor chisturi dispuse în medulară, în apropierea joncțiunii corticomedulare (fig. 125). Rinichiul afectat poate fi normal sau micșorat de volum.

Clinic, afecțiunea este, în marea majoritate a cazurilor, asimptomatică atît timp cît nu au apărut complicațiile (litiază, infecții, hematurie). Mai rar se însoțește de hipertensiune arterială și insuficiență renală.

Diagnosticul se pune pe radiografia renală pe gol și urografia intravenoasă, care evidențiază cavitățile mici, neregulate, dispuse în parenchimul renal, cu caracter staționar.

Tratamentul rămîne simptomatic.

Fig. 125 — Boala medulară chistică de tip uremic. Chisturile sînt concentrate la nivelul joncțiunii corticomedulare (după Heptinstall).

c) CHISTUL RENAL SIMPLU

Constă în prezența unei formațiuni chistice în parenchimul renal.

Clinic, poate fi asimptomatic sau să se manifeste prin dureri lombare, hematurie, hipertensiune arterială, sindrom de compresiune pe organele învecinate. Palparea poate evidenția o formațiune tumorală cu contact lombar.

Diagnosticul se pune pe baza radiografiei renale pe gol, a urografiei (lacună rotundă), foarte rar fiind necesară arteriografia (lacună avasculară, rotundă, delimitată, cu vasele împinse la periferie, dar de calibru și traiect regulat).

B. ANOMALIILE CONGENITALE ALE URETERULUI

Aceste anomalii rezultă în urma tulburărilor de dezvoltare a mugurelui ureteral.

1. ANOMALII DE NUMĂR

În acest grup sînt cuprinse:

— agenezia ureterală, legată de obicei de agenezia renală;

— agenezia unilaterală a ureterului se însoțește de absența rinichiului de aceeași parte;

— ureterul orb — imperforarea ureterului în porțiunea inferioară;

— ureter dublu — prezența a două uretere născute în bazinet și deschizîndu-se separat în vezică (fig. 126);

— ureter bifurcat, avînd un singur lumen în porțiunea inferioară, cu un singur orificiu de vărsare în vezică, dar bifurcat în porțiunea superioară.

Diagnosticul anomaliilor de număr a ureterului se face prin urografie.

2. ANOMALII DE CALIBRU

În cadrul acestor anomalii sînt descrise:

— stricturile ureterale congenitale se manifestă prin strîmtarea lumenului ureterelor avînd drept consecință staza urinară cu apariția infecțiilor și litiazei renale (fig. 127);

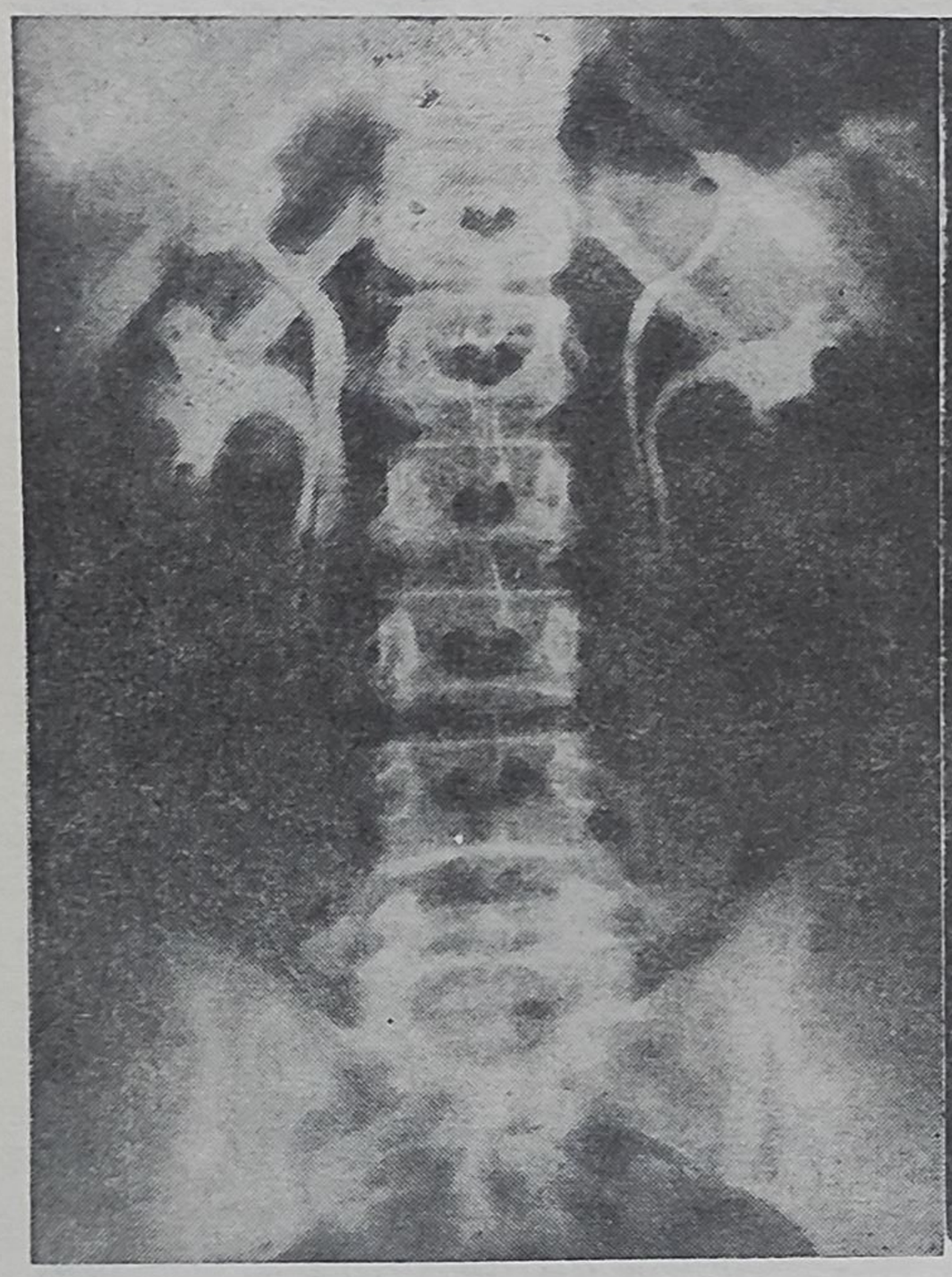


Fig. 126 — Duplicitate pieloureterală bilaterală.

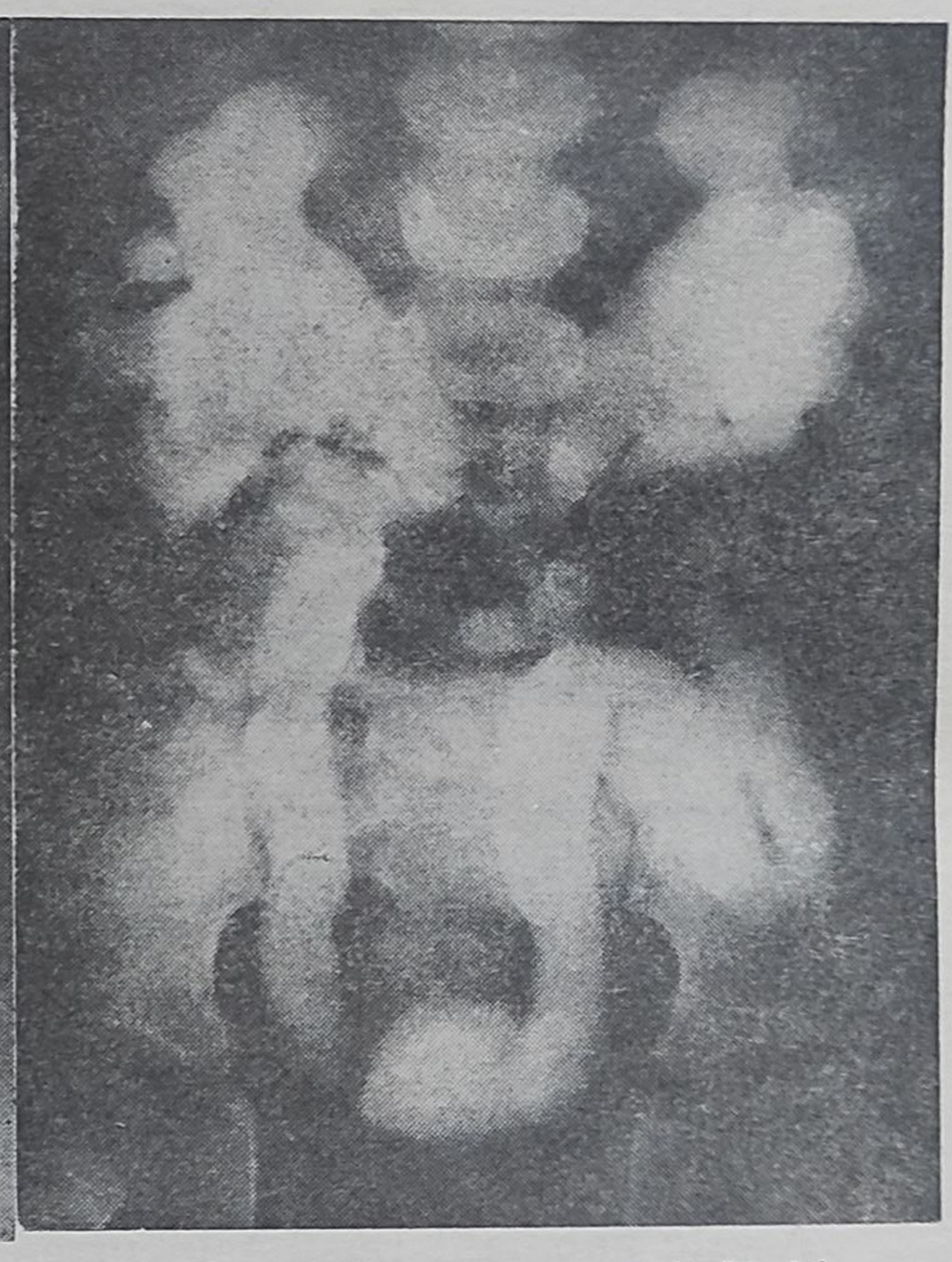


Fig. 127 — Stenoza congenitală bilaterală a ureterului terminal.

— megabazinetul și megaureterul — solitare, dar mai adesea asociate — reprezintă dilatarea totală sau segmentară pielo-ureterală (fig. 128). Se asociază frecvent și cu alte anomalii ale aparatului uro-genital. Infecția și litiaza se întîlnesc cu o frecvență foarte mare. Tratamentul de elecție este operația plastică pe bazinet și ureter;

— dilatația chistică a ureterului terminal (fig. 129), evidențiabilă

urografic sau cistoscopic, prin staza produsă consecutiv tulburării de eliminare urinară favorizează infecţia şi litiaza. Tratamentul constă din rezecţia transversală a peretelui chistului.

II. ANOMALIILE APARATULUI URINAR INFERIOR

A. ANOMALIILE VEZICII URINARE

Malformaţiile vezicii urinare constau din: extrofia vezicală, vezica cloazonată sau septată, vezica dublă, megavezica, chisturile de uracă, fistulele de uracă şi diverticuli vezicali (fig. 130).

Extrofia vezicală constituie, de departe, cea mai infirmizantă anomalie vezicală, ridicînd şi cele mai mari şi dificile probleme de tratament.

Fig. 128 — Megaureter gigant drept congenital.

Fig. 129 — Ureterocel pe ureter ectopic (tip infantil).

Anomalia constă din lipsa peretelui anterior al vezicii, însoţită de dehiscenţa muşchilor drepţi abdominali. Se descrie:

— o formă completă, în care dehiscenţa muşchilor drepţi abdominali este mare, cu realizarea unei proeminări a peretelui posterior vezical, a trigonului şi orificiilor ureterale. La acestea se adaugă aproape întotdeauna şi o dehiscenţă a simfizei pubiene;

— o formă incompletă cu extrofie parţială, care poate fi: extrofie inferioară subpubiană sau extrofie superioară cu dehiscenţă hipogastrică.

Diagnosticul clinic este de mare simplitate.

Complicaţiile constau din pielonefrita cronică şi fenomenele inflamatorii cutanate.

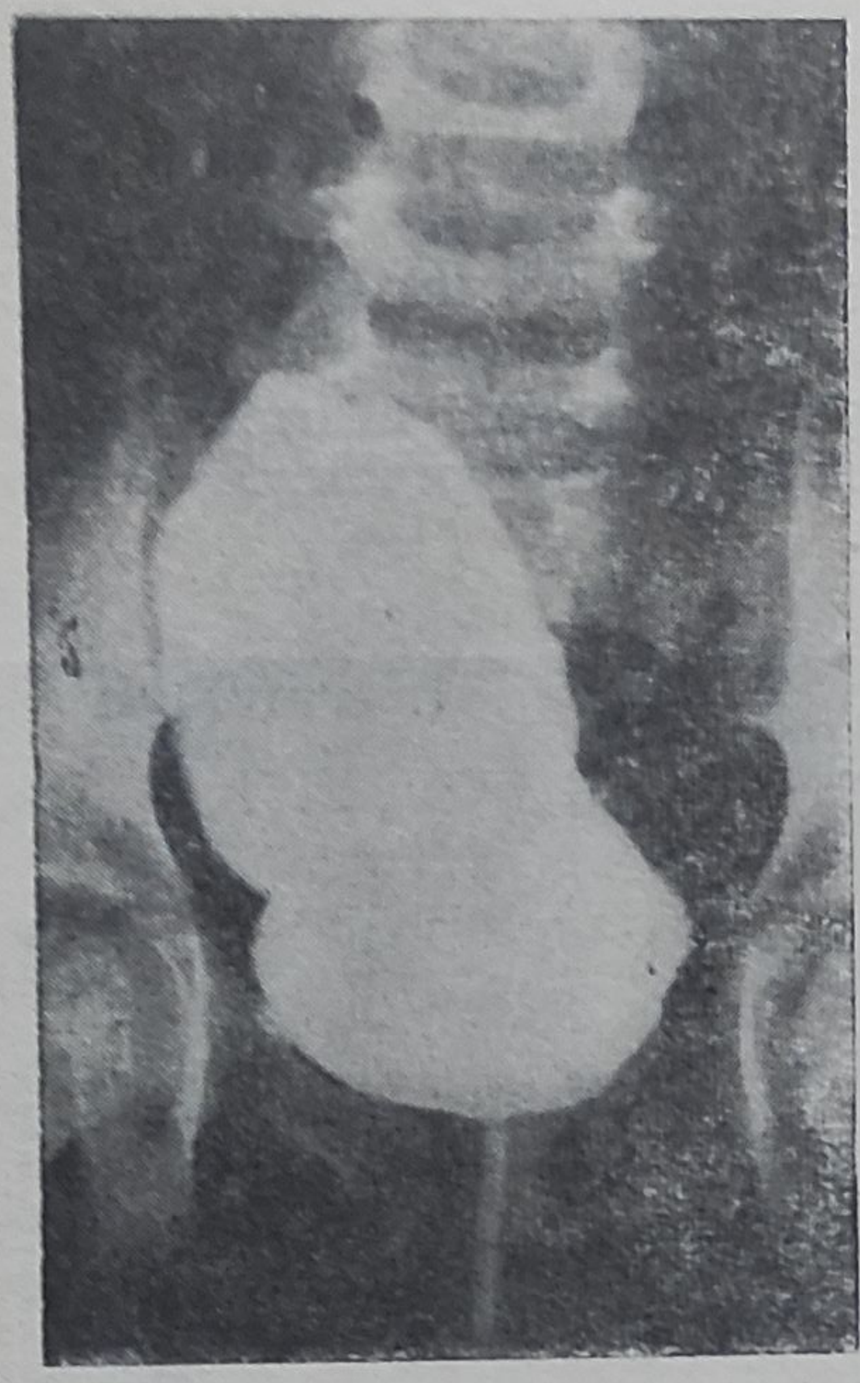


Fig. 130 — Diverticul vezical gigant.

Fig. 131 — Valvă ureterală posterioară.

Tratamentul este în exclusivitate chirurgical, vizînd refacerea peretelui vezical. În acest sens au fost imaginate o multitudine de tehnici operatorii, niciuna nu a dat însă satisfacţie deplină.

B. ANOMALIILE URETREI

Frecvenţa lor este semnificativ mai mare la băieţi decît la fetiţe. Din varietatea anomaliilor amintim: absenţa uretrei; imperforaţia uretrei; stricturi congenitale ale uretrei; valve congenitale pe uretra posterioară (fig. 131); dilataţia congenitală a uretrei; uretră supranumerară; fistule uretrorectale şi deschideri anormale ale uretrei (hipospadias, epispadias).

16. NEFROPATIILE VASCULARE

Lezarea exclusivă a vaselor renale sau cointeresarea lor predominantă în cadrul unor afecțiuni extinse și la restul capitalului vascular al organismului copilului, realizează nefropatiile vasculare.

Nefropatiile vasculare îmbracă un caracter acut sau cronic, manifestîndu-se clinic prin insuficiență renală acută sau cronică și hipertensiune arterială.

1) NECROZA CORTICALĂ BILATERALĂ

Constă în necrozarea unor zone întinse sau limitate din cortexul renal, totdeauna cu interesarea ambilor rinichi, ca urmare a suprimării aportului sanguin în teritoriile respective, consecință a unei leziuni vasculare.

Etiologie. Există numeroase circumstanțe etiologice care pot duce la apariția necrozei corticale la copil, ca: *stări de deshidratare acută; stări infecțioase acute; hemoragii masive; hemolize severe; stări de șoc; arsuri; intoxicații acute; periarterita nodoasă; purpură trombocitopenică trombotică.*

Patogenie. Obstrucția arteriolară cauzată de trombuși intravasculari, prin spasm îndelungat sau în cursul coagulării diseminate intravasculare duce la suprimarea sau reducerea marcată a circulației sanguine, la nivelul corticalei renale, pe o zonă mai extinsă sau limitată. Consecutiv se produc leziuni necrotice, cu sediu cortical, afectînd glomerulul împreună cu arteriola aferentă și eferentă, precum și tubul contort proximal și distal, împreună cu capilarele peritubulare.

Anatomopatologic. Macroscopic, rinichii apar măriți de volum, moi, decapsulîndu-se foarte ușor. Pe secțiune, medulara este de aspect normal, în corticală observîndu-se zone de necroză, de culoare alb-cenușie, cu conturul neregulat și mărginit de un lizereu hemoragic, după care urmează corticala de aspect normal (fig. 132).

Microscopic se remarcă o gradare a leziunilor: (a) în centrul zonei de necroză, structurile glomerulare tubulare și vasculare nu se recunosc, fiind rapid înlocuite de țesut fibros; (b) la periferia necrozei, glomerulii apar congestionați și parțial permeabili, arteriolele apar cu trombi intraluminali iar interstițiul cu sufuziuni hemoragice; (c) în afara zonelor de necroză se constată un edem interstițial și mici modificări ale epiteliului tubular.

Simptomatologie clinică. Tabloul clinic se instalează brusc, în circumstanţele etiologice menţionate mai sus. Simptomele realizează tabloul unei insuficienţe renale acute cu: oligoanurie precedată sau nu de hematurie şi dureri lombare, precum şi cu semnele umorale obişnuite. Ten-

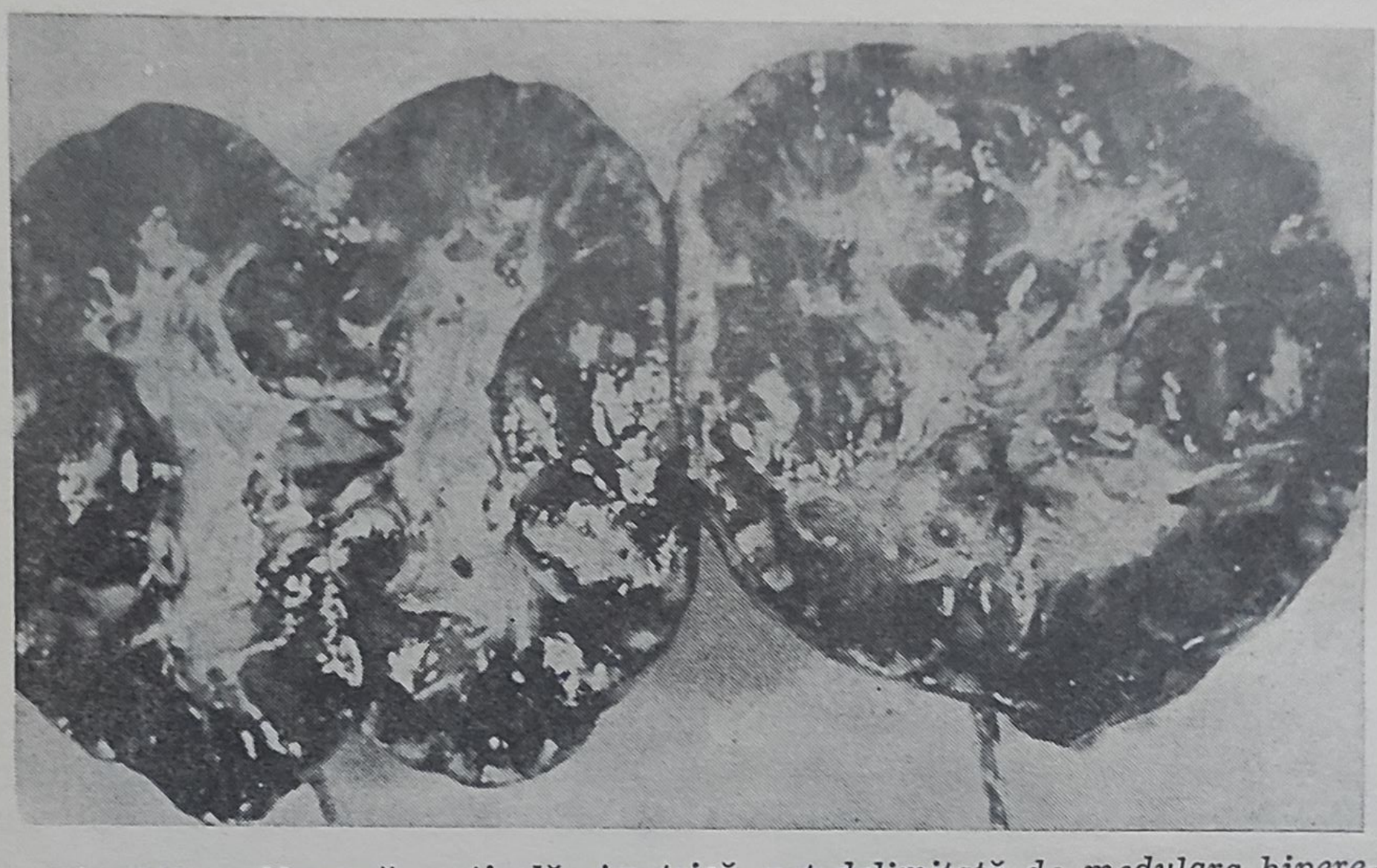


Fig. 132 — Necroză corticală simetrică, net delimitată de medulara hiperemică (după Kissane).

siunea arterială poate fi normală sau crescută. Uneori lipsesc semnele de retenţie azotată.

Precizarea se poate face prin puncţia bioptică renală, care evidenţiază leziunile tipice.

Diagnosticul diferenţial se face cu restul insuficienţelor renale acute de cauze prerenale, renale sau postrenale.

Evoluţie. Necroza corticală bilaterală poate evolua spre: (a) deces într-un interval scurt de timp, datorită coexistenţei unor leziuni necrotice şi în alte organe vitale (creier, ficat, suprarenală, antehipofiză etc.), fie prin insuficienţă renală acută ireductibilă sau la distanţă de săptămîni sau luni, prin insuficienţă cardiacă consecutivă HTA, persistenţei stării uremice sau prin complicaţii infecţioase; (b) *vindecare* necesitînd un timp mai îndelungat ca alte I.R.A. cu reluarea diurezei, dispariţia stării uremice, reducerea treptată a tensiunii arteriale, dar cu păstrarea unor sechele, neevolutive, cu restrîngerea capacităţii funcţionale.

Prognosticul rămîne sever şi rezervat.

Tratamentul se confundă cu cel al altor forme de I.R.A. Menţiuni speciale necesită a fi făcute în legătură cu:

— H.T.A. severă impune, pe lîngă restricţia de sodiu, administrarea de hipotensoare, chiar şi în faza anurică — cu precauţiile ce se impun — pentru a evita apariţia arteriolonecrozei;

— utilizarea cu foarte mult discernămînt a vasoconstrictoarelor și a transfuziei de sînge în combaterea șocului hipovolemic, întrucît prin vasoconstricție și favorizarea trombozei se pot agrava leziunile ischemice;

— indicațiile tratamentului anticoagulant din faza de debut a necrizei nu au fost precis conturate, necesitînd încă efectuarea unor studii.

2) NECROZA MEDULARĂ RENALĂ *(Necroză papilară)*

Constă în necroza piramidelor renale sau limitarea la necroza papilelor consecutiv unor ischemii, urmat de eliminarea urinară a țesutului necrozat sau sechestrarea lui în cavitățile medulare neoformate.

Etiologie. Necroza medularei renale poate să apară la copil în: *infecții supurative pielice, obstrucții urinare cronice la care se asociază și infecțiile urinare, diabet, drepanocitoză.*

Patogenie. Mecanismul patogenetic al afecțiunii este puțin cunoscut. Certă este ischemia piramidelor sau papilelor fără să se fi putut încă preciza mecanismul ei de producere, care antrenează leziuni necrotice consecutive. La aceasta se asociază factori favorizanți locali de ordin anatomic și hemodinamic, care o favorizează.

Anatomopatologic, pe secțiune, rinichiul apare cu corticala de aspect normal iar medulara conține zone de necroză de culoare galben-cenușii, cuprinzînd cîteva piramide sau numai papile. Prin eliminarea țesutului necrozat, rămîn în loc cavități care comunică cu calicele.

Microscopic se pot preciza următoarele aspecte:

— celulele tubulare îmbracă aspecte diferite de degenerescență necrotică;

— lumenul tubular este dilatat, conține celule descuamate și microbi;

— interstițiul din jurul focarului necrozat este edemațiat și cu infiltrat celular de tip inflamator.

Simptomatologie clinică. Circumstanțele etiologice diferite pot imprima instituirea unor forme acute, subacute sau cronice de necroză a piramidelor, fiecare din acestea îmbrăcînd o simptomatologie mai mult sau mai puțin caracteristică.

Forma acută — indusă de supurațiile pielice, diabet sau obstrucțiile brutale — îmbracă aspectul unei pielonefrite de evoluție cu atît mai gravă, cu cît copilul este mai mic. Se manifestă prin febră și tablou septicemic, vărsături, stare generală alterată, disurie, hematurie macroscopică, uneori cu evidențierea fragmentelor necrotice eliminate, piurie, mai rar cu oligo-anurie însoțită de simptomatologia I.R.A.

Forma subacută — generată de infecțiile mai puțin severe — îmbracă tabloul unei pielonefrite recidivante cu: febră, frisoane, vărsături, lombalgii, hematurie macroscopică și eliminare de fragmente necrozate.

Forma latentă — întîlnită în special în drepanocitoză — se manifestă prin hematurie macroscopică, izolată și recidivantă.

Examenul radiologic — de mare utilitate diagnostică — este patognomonic la urografia intravenoasă.

Imaginea realizată este inelară, ovalară sau triunghiulară, înconjurînd zona necrotică cu localizare medulară corespunzător piramidei sau papilei. Eliminarea substanței necrozate permite apariția unor imagini cavitare ce comunică cu calicele. Sechestrarea zonei necrozate poate duce la impregnarea calcară, apărînd o opacifiere de formă triunghiulară cu centrul clar.

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza simptomatologiei clinice amintite (dintre care surprinderea eliminării substanței necrozate prin urină este extrem de importantă), apărută în circumstanțele etiologice menționate, coroborat cu rezultatele examenului radiologic.

Diagnosticul diferențial se face cu:

— pielonefritele grave care însoțesc unele malformații renale și/sau urinare de tip obstructiv. Întrunind ca elemente comune febra, leucocitoza, sindromul septic, uroculturile pozitive, necroza piramidală poate fi diferențiată prin evidențierea în urină a fragmentelor necrozate și imaginea radiologică revelatoare;

— sindromul hemolitico-uremic în care, pe lîngă febră, leucocitoză, hematurie, uroculturi pozitive, se întîlnesc manifestări hemoragipare, anemie și trombopenie.

Evoluție. Afecțiunea poate evolua spre deces cu fenomene de I.R.A., spre cronicizare sau vindecare cu recuperare parțială.

Tratament. Nu există un tratament specific. Se urmărește corectarea factorilor etiologici, tratament cu antibiotice la cei cu infecții urinare și înlăturarea obstacolelor în eliminarea substanței necrozate.

17. HIPERTENSIUNEA RENOVASCULARĂ

Se consideră hipertensiune renovasculară depășirea valorilor tensionale normale realizate în urma unei ischemii care afectează orice sector al patului vascular renal.

Etiologie. La copil, creșterile tensiunii arteriale de cauză renală sau vasculară se pot produce în numeroase circumstanțe, menționate în tabelul de mai jos.

TABELUL XV

Clasificarea hipertensiunilor de origine renovasculară (după Ursea și Ionescu-Tîrgoviște, modificat)

I. *Hipertensiunea din bolile parenchimatoase renale*
A. *Afecțiuni bilaterale*
1. Glomerulonefritele
— GN difuză acută
— GN difuză subacută
— GN cronică
2. Glomeruloscleroza diabetică
3. Amiloidoza renală
4. Bolile de colagen
— Poliartrita nodoasă
— Lupusul eritematos diseminat
— Sclerodermia
5. Nefropatia hipercalcemică
6. Rinichiul polichistic
7. Pielonefrita cronică bilaterală
B. *Afecțiuni unilaterale*
1. Malformațiile congenitale parenchimatoase
— Agenezia renală
— Aplazia renală
— Hipoplazia congenitală renală
— Ectopia renală
— Rinichi în potcoave
— Rinichi dublu
2. Pielonefrita cronică unilaterală
3. Tuberculoza renală
4. Atrofia renală parenchimatoasă unilaterală dobîndită
II. *Hipertensiunea prin leziuni vasculare renale.*
A. *Anomalii vasculare congenitale sau dobîndite nestenozante*
1. Agenezia și atrezia arterei renale
2. Artere renale aberante multiple

TABELUL XV (continuare)

3. Vas aberant polar inferior
4. Malformații ale vaselor intrarenale
5. Anevrismul arterei renale
6. Fistula arterio-venoasă renală

B. *Leziuni vasculare directe*
1. Leziuni vasculare bilaterale
   a) Stenoza bilaterală a vaselor renale mari
   b) Stenoza bilaterală a vaselor renale mici
2. Leziuni vasculare unilaterale
   a) Ocluzia incompletă a arterei renale din:
      — Infarctul renal
      — Infarctele renale mici
      — Infarctul renal subtotal
      — Ocluzia progresivă

C. *Leziuni vasculare indirecte (compresive și unilaterale)*
1. Tumori renale și pararenale
2. Chisturi renale și perirenale
3. Hematomul renal și perirenal
4. Abcesul renal și perirenal
5. Traumatismul renal
6. Torsiunea pediculului renal
7. Uropatia obstructivă (hidronefroza)

Patogenie. Cercetările numeroase întreprinse în ultimele patru decenii nu au reușit încă să lămurească mecanismul patologic al hipertensiunii renovasculare.

În stadiul actual al cunoștințelor se consideră că la baza producerii hipertensiunii renovasculare ar fi ruperea echilibrului dintre efectul sistemului hipotensor renal (substanțe antihipertensoare și hipotensoare) cu sediu medular și a

TABELUL XVI

Relația hipertensiune renovasculară — volumul rinichiului — circumstanțe etiologice

Rinichi normal	*Rinichi mărit de volum*	*Rinichi cu volum mic*
Glomerulonefrită acută difuză (în faza inițială) P N C Colagenoze Anevrismele arterei renale	Glomerulonefrită acută difuză G N difuză subacută Amiloidoza renală Boala polichistică Chisturile simple Hidronefroza Tumori renale	Rinichi atrofic congenital Rinichi atrofic prin ocluzia vaselor renale Rinichi atrofic scleros: — pielonefrita cronică — glomerulonefrita cronică

sistemului hipertensor renal (renină-angiotensină-aldosteron) cu sediu cortical. Ca mecanism adițional ar acționa perturbarea metabolismului hidroelectrolitic, în urma reducerii funcției excretorii, avînd drept consecință o creștere a sodiului plasmatic, a volemiei și lichidului interstițial.

Fiziopatologie. Ischemia, realizată în cursul hipertensiunii renovasculare (al cărui prototip de studiu este stenoza arterei renale) induce modificări fiziopatologice complexe care pot fi astfel sistematizate:

1. Modificări hemodinamice în circulaţia renală, care constă din micşorarea tensiunii poststenotice şi creşterea celei prestenotice.

2. Diminuarea funcţiei excretorii renale consecutive scăderii filtratului glomerular produs de: scăderea fluxului sanguin total, scăderea presiunii de perfuzie, modificarea distribuţiei sîngelui intrarenal.

3. Activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

4. Modificări hemodinamice în circulaţia sistemică constînd din creşterea rezistenţei vasculare şi creşterea debitului cardiac.

Anatomie patologică. Leziunile morfopatologice din hipertensiunea renovasculară îmbracă aspecte diferite, în funcţie de circumstanţa etiologică.

Macroscopic rinichiul poate fi de aspect normal, cu volumul mărit sau micşorat.

Leziunile vasculare îmbracă macroscopic aspecte de:

— Stenoză vasculară congenitală.

— Displazie fibromusculară cu fibroplazia intimei, fibroplazia mediei, hiperplazie fibromusculară.

— Anevrism al aortei renale (congenitale, dobîndite).

Microscopic leziunile interesează predominant arteriolele aferente şi capilarele glomerulare, existînd atît leziuni comune tuturor formelor de hipertensiune renovasculară cît şi leziuni particulare formelor etiologice.

Ca leziuni comune se întîlnesc prezenţa tumefierii şi infiltrării peretelui arteriolelor aferente, evoluînd pînă la necroză fibrinoidă şi formarea de trombi obstruanţi în lumen.

Leziunile particulare formelor etiologice constă în:

— depunere de substanţă hialină în arteriola aferentă şi între ansele capilare în glomeruloscleroza diabetică;

— infiltrarea cu amiloid între *intima* şi *media* vaselor în rinichiul amiloid;

— necroze fibrinoide focale în ansele capilare din rinichiul lupic.

Simptomatologie clinică. Tabloul clinic al hipertensiunii renovasculare este dominat de două categorii de semne:

A. *Semnele unei afecţiuni renale* constînd din:

1) Semne de afectare primitiv-renală ca în glomerulonefrita acută, subacută sau cronică, pielonefrita cronică, hidronefroza, boală polichistică.

2) Semnele unei boli generale, în care afectarea rinichiului este secundară: colagenoze, diabet, hipercalcemii, supuraţii cronice cu formare de amiloid la nivelul rinichilor.

3) Semne renale izolate: hematurie, proteinurie, polakiurie, disurie.

B. *Semne clinice induse de hipertensiunea arterială,* ale cărei valori depăşesc limitele de vîrstă ca:

— cefaleea cu orar, localizări şi intensitate diferite, necaracteristice;

— ameţeli, la care se pot asocia vîjîituri în urechi şi acuzerie;

— tulburări de vedere;

— semne neurologice cu: oboseală permanentă, scăderea randamentului fizic şi şcolar, tulburări de memorie şi absenţe cerebrale;

— sesizarea unui suflu cu sediu lombar epigastric sau în flancuri poate fi patognomonic pentru hipertensiunea de origine renovasculară.

Diagnostic. Stabilirea diagnosticului de hipertensiune arterială este ușor, se face prin măsurarea tensiunii arteriale.

Precizarea naturii renovasculare a tensiunii și stabilirea entității clinico-morfologice a suferinței întîmpină dificultăți greu de străbătut.

Stabilirea diagnosticului de hipertensiune renovasculară se face în urma coroborării datelor dobîndite la:

A. *Anamneză:* precizarea unei suferințe renale mai vechi, existența unor malformații din perioada neonatală.

B. *Examenul clinic*, cu evidențierea celor două categorii de semne: de suferință renală și secundare hipertensiunii arteriale.

C. *Examenele paraclinice*, în care intră:

1) *Urografia intravenoasă*, care poate furniza două categorii de semne:

a) *Semne de alterare a morfologiei* constînd din: asimetrii de mărime sau vicii de poziție a rinichilor; aspectul „spastic" al cavităților caliceale; incizurile pieloureterale de origine vasculară; rinichi mut urografic.

b) *Semne de alterare funcțională:* întîrzierea apariției substanțelor de contrast la urografia minutată (din primele 5 minute de la injectarea substanței de contrast în rinichiul ischemic (la urografia cu diureză osmotică Amplatz).

2) Nefrograma izotopică, care poate evidenția curbe diferite pentru fiecare rinichi.

3) Scintigrafia renală, capabilă să furnizeze relații privind morfologia și volumul rinichilor.

4) Arteriografia renală consecutiv aortografiei sau prin arteriografie selectivă poate evidenția: stenoze, anevrisme, embolii ale arterei renale, torsiunea arterei.

5) Dozarea reninei.

6) Testul la angiotensină care studiază variațiile tensionale, ca răspuns la perfuzia i.v. a unor cantități precise de angiotensină.

7) Dozarea aldosteronului.

8) Studiul separat al funcțiilor renale cu aprecierea volumului urinii, ionogramei, creatininei în eșantionul recoltat.

9) Biopsia renală care poate evidenția leziuni tipice de nefrită acută sau cronică, pielonefrită cronică, amiloidoză sau colagenoză.

Forme clinice. În funcție de valorile tensionale, alterările antrenante în „organele țintă", răspunsul la repaus, regim, alimentație și evolutivitate, se diferențiază:

a) *Hipertensiune renovasculară benignă* caracterizată prin: creșteri mici ale valorilor tensionale; normalizarea valorilor la repaus și regim dietetic hiposodat; normalizare rapidă a tensiunii, sub efectul medicației hipotensoare; nu sînt atinse organele țintă, nici după evoluție îndelungată.

b) *Hipertensiunea renovasculară severă*, în care se întîlnesc: creşteri importante ale valorilor tensiunii sistolice (180—200) şi diastolice (100—120); valorile tensionale stabile, neinfluenţate de repaus, regim şi puţin influenţate de tratamentul hipotensor; afectarea organelor ţintă, dar nu ajunge niciodată la alterări ale fundului de ochi de gradul IV.

c) *Hipertensiunea renovasculară malignă*, prezentînd hipertensiune severă cu: creşteri mari ale valorilor tensiunii sistolice (peste 200) şi diastolice (peste 120—130); retinopatie cu edem papilar şi sufuziuni hemoragice; alterare progresivă a funcţiilor renale; hipersecreţie de renină şi aldosteron; evoluţie rapidă a bolii.

Diagnostic diferenţial. Hipertensiunea renovasculară va trebui diferenţiată de alte forme de hipertensiune, după cum urmează:

1) Hipertensiunea esenţială
2) Hipertensiunea de origine nervoasă, prin: leziuni cerebrale sau/şi paralizia frenatorilor presiunii sanguine
3) Hipertensiunea endocrină
   a) suprarenală din
      — feocromocitom
      — hiperaldosteronism: primar
                            secundar
      — sindrom Cushing
   b) sindrom adrenogenital
   c) acromegalie
   d) tireotoxicoză
4) Hipertensiunea din boli cardiovasculare
   — stenoza de istm aortic
   — creşterea debitului bătaie
   — staza din insuficienţa cardiacă congestivă
5) Hipertensiunea de altă natură
   — postinfecţioasă
   — policitemie
   — emfizem pulmonar.

Complicaţiile hipertensiunii renovasculare sînt identice celor din presiunea arterială crescută, determinată de alte cauze.

Se diferenţiază următoarele tipuri de complicaţii:

1) *Nervoase*, constînd din: „eclipse cerebrale“ (tulburări motorii, hemianestezie, afazie, amauroză, pierderi de memorie); edem cerebromeningeal; encefalopatia hipertensivă convulsivantă; hemoragia cerebrală; tromboza cerebrală.

2) *Cardiace:* insuficienţă cardiacă congestivă; anevrismul disecant al aortei.

3) *Renale:* insuficienţă renală cronică, tromboza arterei renale.

Prognosticul hipertensiunii renovasculare este diferit de la caz la caz, în funcţie de: severitatea hipertensiunii, prezenţa unei afecţiuni re-

nale asociate, existenţa unor leziuni vasculare în alte organe, prezenţa sau absenţa complicaţiilor şi răspunsul la tratamentul antihipertensiv.

Tratamentul hipertensiunii renovasculare ridică adesea probleme dificile, cerînd experienţă, perseverenţă şi colaborarea bolnavului.

Obiectivul urmărit este scăderea valorilor tensionale cu menţinerea unei funcţii renale normale. În realizarea acestui obiectiv se recurge la:

1) *Tratament igieno-dietetic* constînd din:

— Evitarea eforturilor fizice, dozarea eforturilor mici şi mijlocii, cu practicarea unor sporturi uşoare, menajînd astfel psihicul copiilor.

— Păstrarea unui repaus zilnic de 1—2 ore.

— Evitarea tensiunilor psihice, cu crearea unei ambianţe adecvate.

— Restricţia sau suprimarea clorurii de sodiu din alimentaţie.

— Instituirea unui regim alimentar, în funcţie de prezenţa şi intensitatea insuficienţei renale cronice.

2) *Tratament medicamentos*, care cuprinde:

a) *Medicaţie simptomatică*, în scopul scăderii valorilor tensiunii arteriale. Ea îşi are indicaţii majore în următoarele circumstanţe: nefropatii vasculare bilaterale; afecţiuni ale vaselor renale bilaterale; stenoza unilaterală de arteră renală, ce nu poate beneficia de tratament chirurgical; insuficienţă renală cronică şi refuzul de a se supune intervenţiei chirurgicale.

Alegerea hipotensoarelor se va face în funcţie de tipul de hipertensiune arterială (tabelul XVII) şi efectul acestora asupra fluxului sanguin

TABELUL XVII

Clasificarea hipotensoarelor după intensitatea acţiunii lor (după H. Ursea şi C. Ionescu-Tîrgovişte)

Hipotensoare cu acţiune uşoară
- Reserpină
- Spirolactona (Aldactona)

Hipotensoare cu acţiune medie
- Hidrazinoftalazina
- Hidrocloratul de clounidină
- Propanololul
- Salureticele

Hipotensoare cu acţiune puternică
- Ganglioplegicele
- Guanetidina
- Tosilatul de bretil
- Aldomet-ul
- Pargilina

renal (tabelul XVIII). Pe baza acestor criterii se va utiliza în:

TABELUL XVIII

Clasificarea hipotensoarelor după acţiunea lor asupra fluxului sanguin renal (după H. Ursea şi C. Ionescu-Tîrgovişte)

Hipotensoare ce cresc fluxul sanguin renal
- Hidrazinoftalazina
- Aldometul

Hipotensoare ce nu scad fluxul sanguin renal
- Reserpina
- Propanololul
- Pargilina

— Saluretice
— Antialdosteronice
— Hidroclorat de clonidină

Hipotensoare care scad fluxul sanguin renal

— Guanetidină
— Ganglioplegice
— Tosilat de bretil

● *Hipertensiunea benignă* — Hipopresol sau Hipazin, la care se poate asocia Nefrix în cazul în care nu se respectă indicaţia de eliminare a clorurii de sodiu din alimentaţie.

● *Hipertensiunea severă* beneficiază de asociaţia Hipopresol+Aldomet sau Propanolol+Aldomet. În cazul în care funcţia renală nu este afectată, poate fi utilizat Nerfix-ul în doze mici, întrucît potenţează efectul Aldomet-ului.

● *Hipertensiunea malignă* poate fi influenţată de următoarele asociaţii de hipotensoare:

— Hidrazinoftalazină+Guanetidină (Rezerpină+Guanetidină);
— Guanetidină+Aldomet+invertină, la care se poate adăuga doze mici de saluretice cu efect de potenţare.

Puseurile de hipertensiune însoţite de fenomene de insuficienţă ventriculară stîngă şi/sau encefalopatie hipertensivă necesită o scădere rapidă a tensiunii arteriale, ce poate fi obţinută prin administrarea parenterală a unuia din următoarele hipotensoare: rezerpină (Raunervil 0,07 mg/kg/24 ore i.m.), hidralazină i.m. sau Aldomet i.v.

b) *Medicaţia etiologică sau patogenetică* se administrează concomitent cu cea hipotensivă, în scopul influenţării nefropatiei care generează hipertensiunea: antibiotice şi chimioterapia în pielonefrita cronică, penicilina în glomerulonefrita poststreptococică, insulină în glomeruloscleroza diabetică, imunosupresoare în nefropatia din bolile de colagen.

3) *Tratamentul chirurgical* completează tratamentul igieno-dietetic şi medicamentos, fiind singurul capabil să rezolve unele forme de hipertensiune renovasculară. Constă în efectuarea nefrectomiei parţiale sau totale, renovascularizarea (termino-terminală, cu „patch“ sau „by-pass“), arteriotomie cu embolectomie şi nefropexie. Alegerea metodei se face în funcţie de leziunea răspunzătoare de hipertensiunea renovasculară, forma de hipertensiune, starea rinichiului şi vîrsta copilului.

18. DISPENSARIZAREA BOLILOR RENALE LA COPII

Dispensarizarea este o metodă individuală de asistență medicală cu caracter profilactic, prin care se supraveghează continuu și activ unele categorii de persoane sănătoase, mai expuse îmbolnăvirilor, sau bolnavii suferinzi de anumite boli, aplicînd un complex de măsuri medico-sociale. Scopul dispensarizării este prevenirea bolilor, întărirea sănătății, depistarea și tratarea îmbolnăvirilor, precum și preîntîmpinarea evoluției nefavorabile a acestora, a recidivelor, complicațiilor și cronicizării bolilor.

Acțiunea de dispensarizare se desfășoară în trei etape:

— depistarea bolnavilor, precizarea diagnosticului, instituirea tratamentului și luarea în evidență;

— stabilirea unor măsuri medicale și sociale ce urmează a se institui, a instituțiilor și cadrelor care vor asigura dispensarizarea;

— supravegherea activă a dispensarizaților.

Dispensarizarea bolilor renale se înscrie în principiile generale enunțate mai sus, prezentînd și o serie de particularități. Categoriile de boli, pentru care se face dispensarizarea, sînt: glomerulopatiile, nefropatiile interstițiale, tubulopatiile, litiaza renourinară, anomaliile congenitale ale aparatului renourinar, hipertensiunea renovasculară, insuficiența renală cronică.

Depistarea acestor afecțiuni se face fie cu ocazia examenelor medicale clinico-biologice, practicate periodic în colectivitățile de copii, fie în cadrul consultațiilor zilnice la nivelul diverselor formațiuni medico-sanitare.

Categoriile de copii cu risc crescut, ce vor necesita o investigație activă sînt cei cu: amigdalite repetate; infecții cronice de focar; boli post-streptococice; deficit imunologic; afecțiuni renale intrafamiliale, al căror mecanism de transmitere este ereditar (litiaza metabolică, nefropatii metabolice, tubulopatii etc.).

Acțiunea de depistare este urmată de stabilirea formei clinico-biologico-histologice de boală, cu instituirea tratamentului adecvat. Această etapă se desfășoară în mod obligatoriu în unități spitalicești bine dotate tehnic și medical. La părăsirea unității medicale se va preciza: regimul de viață și orientarea profesională, regimul alimentar, tratamentul medicamentos ce urmează a fi efectuat Unitatea medicală va urmări și calendarul programării controalelor, elementele clinice și biologice.

Legătura dintre unitatea spitalicească și unitatea ce asigură dispensarizarea se va face prin carnetul de sănătate sau biletul de ieșire. Unitatea ce asigură dispensarizarea va completa o fișă, în care se vor trece principalele caracteristici clinico-biologice la externarea din spital, modificările constatate cu ocazia fiecărui control și tratamentul efectuat.

Întrucît marea majoritate a afecțiunilor renale cu caracter cronic duc la o limitare a potențialului funcțional și de efort, copiii suferinzi vor fi orientați spre acele profesiuni a căror solicitare energetică este sub 1 000 cal/8 ore. Dintre acestea menționăm (2):

1. Industria constructoare de mașini: strungar la strungul de masă, montor de piese mici, găuritor de piese mici, trasator, marcator de piese mici, bobinator, polizator de piese mici, stanțator de piese manuale.

2. Industria textilă: imprimator și copist de modele, verificator de urzeală, croitoreasă, stopeuză, controlor de calitate, ștampilator, tricoteuză, repansatoare, sortatoare canete.

3. Industria de confecții: controlor de calitate, marcator, ștampilator, etichetator, croitoreasă, butoniereasă, brodeuză, remaieuză.

4. Industria încălțămintei: tăietor de căptușeală, ajustor de margini, sortator de piese perechi, sortator de deșeuri de piele, controlor de calitate, muncitor la însemnarea liniilor decorative, șnuruitor, ambalator etc.

5. Industria poligrafică: îndoitor de scoarțe, tăietor de colțuri, lipitor de etichete, creițuitor, paginator, controlor de cărți, copertator, desenator etc.

6. Agricultură: sortator de fructe, legume, semințe, sericicultor, sortator de fulgi și pene.

7. Cooperația meșteșugărească: ceasornicar, optician, lenjereasă, ceaprazar, modistă, cizmar.

8. Activități de birou: contabil, economist, statistician, secretar, normator, planificator, casier, stenograf, bibliotecar.

De asemenea, se includ aici toate profesiunile cu calificare superioară, care se desfășoară cu efort energetic mic, în postură predominant șezîndă, în mediu de confort organic.

9. Muncă la domiciliu: (A) traducător, documentarist, recenzor, corector etc., (B) lipit de plicuri sau pungi, confecționat articole decorative din hîrtie, confecționat articole de podoabă, cusut nasturi pe carton, broderie, croșetat etc.

Regimul alimentar și tratamentul medicamentos va fi stabilit de la caz la caz, în funcție de starea clinico-biologică și stadiul evolutiv al bolii.

Elementele clinico-biologice ce vor fi urmărite, în nefropatiile ce necesită dispensarizarea sînt:

1) *Glomerulopatii:*

— clinic: edeme, H.T.A., diureza
— paraclinic: F.O., ECG, teleradiografie cardiacă
— biologic: — proteinuria calitativ și cantitativ
— hematuria calitativ și cantitativ
— retenția azotată: uree, creatinină
— *clearance* creatinină

— proteinemia cu electroforeză
— lipemia cu lipidogramă
— VSH
— ASLO
— complement seric

2) *Nefropatii interstiţiale*
— starea clinică: febră, dureri lombare, tulburări micţionale, T.A.
— paraclinic: FO, ECG, modificări radiologice caliceale
— biologic: — proteinuria calitativ şi cantitativ
— leucocituria calitativ şi cantitativ
— bacteriuria calitativ şi cantitativ
— proba de concentraţie
— ionograma serică şi urinară

3) *Tubulopatii*
— clinic: edeme, diureză, modificări osoase
— paraclinic: radiografii osoase
— biologic (în funcţie de tipul de tubulopatie):
— densitatea urinară
— pH urinar
— glicozurie
— aminoacidurie
— proteinurie
— ionogramă urinară
— ionogramă serică
— constante ASTRUP
— proba de concentraţie

4) *Litiază renourinară*
— starea clinică
— paraclinic: radiografii renale pe gol şi/sau urografii
— biologic: — proteinuria
— hematuria
— leucocituria
— bacteriuria
— cristaluria
— tulburările metabolice în calculoza metabolică:
ionograma serică şi urinară
pH seric şi urinar
oxalemie — oxalurie
uricemie — uricurie
reacţia Brandt şi Sulivan
cromatografia acizilor aminaţi
— răsunetul morfologic şi/sau funcţional asupra rinichiului

5) *Anomalii reno-urinare*
— paraclinic: urografie, cistografie micţională
— starea clinică

— biologic: răsunetul malformației asupra stării morfofuncționale a rinichiului, prin:
- proteinurie calitativ și cantitativ
- hematurie calitativ și cantitativ
- leucociturie calitativ și cantitativ
- bacteriurie calitativ și cantitativ
- retenție azotată
- puterea de concentrație
- filtrarea glomerulară
- menținerea echilibrului ionic și acidobazic

6) *Hipertensiunea reno-vasculară*
— starea clinică
— paraclinic: FO, ECG, teleradiografie cardiacă
— biologic: răsunetul malformației asupra stării morfofuncționale a rinichiului prin:
- retenția azotată
- puterea de concentrație
- filtrarea glomerulară

7) *Insuficiența renală cronică*
— starea clinică: diureză, simptomatologie digestivă, paloare, modificări osoase, TA
— paraclinic: radiografii osoase, FO, ECG, teleradiografie cardiacă
— biologic:
- retenția azotată
- *clearance*-ul cu creatinină
- ionogramă serică și urinară
- echilibrul acido-bazic
- tulburările Ca și P
- hemoleucograma

— explorări în funcție de cauza etiologică a insuficienței renale cronice.

19. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. **Abramowicz M.** şi colab. — Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome, Lancet, 1970, 1, 959.
2. **Allen A.** — The Kidney Medical and Surgical Diseasses, Ed. Grune-Stratton, New York, 1962.
3. **Amiel M., Pinet F., Froment A., Milon J., Pipard G., Plantier** — Recherche d'une stenose de l'artère renale au cours d'une hypertension arterielle, Nouv. Presse Méd., 1974, 3, 237—240.
4. **Anghel Steliana** — Rinichiul şi echilibrul hidroelectrolitic la normali, Med. Int. (Buc.), 1970, 7, p. 795—803.
5. **Anghel Steliana** — Metode actuale de studiu în determinarea *clearance*-urilor renale privind salureza şi diureza apoasă, Med. Int. (Buc.), 1970, 8, p. 919—929.
6. **Anghel Steliana** — Sistemul renină-angiotensină-aldosteron în homeostazia hidroelectrolitică, Med. Int. (Buc.), 1972, 5, p. 521—528.
7. **Ardaillou R.** — L'acidose de l'insuffisance renale cronique. Rev. Prat., 1974, 17, p. 1 487.
8. **Bach S. F., Fournier C.** — Definition et évaluation des immunosuppresseurs. Nouv. Presse Méd., 1972, 35, 2 289—2 291.
9. **Baldet P.** — Principaux aspects anatomo-pathologiques des glomérulopathies de l'enfant. Méd. Infantile, 1973, 4, p. 400.
10. **Balsan S., Royer P., Mathieu H.** — Les rachitismes et les fibroosteoclasies des insuffisances renales croniques chez l'enfant. Arch. Franç. Péd., 1966, 23, p. 769.
11. **Bariéty J., Druet Ph., Balafrej L.** — Immunopathologie des glomérulopathies, Rev. Prat., 1971, 22, p. 3 307.
12. **Bariéty J., Druet Ph., Loirat Ph., Lagrue G.** — Les glomérulonephrites parieto-proliferatives (GHPP). Étude histopathologique en microscopies optiques, electroniques et en immunohistochimie de 49 cas. Corrélations anatomocliniques. Path. Biol., 1971, 19, p. 259.
13. **Bariéty J., Druet Ph., Lagrue G.** — Le sindrome néphrotique dans les néphropathies glomérulaires aigues, Rev. Prat., 1970, 22, p. 3 387—3 394.
14. **Bariéty J., Callard M., Appay Md., Grossetete J., Mandet Ch.** — Étude ultrastructurale de certaines formations intraglomerulaires frecventes et mal connues. Actualités Nephrologiques de l'hôspital Necker, 1973, Ed. Flammarion. Paris, p. 155—179.
15. **Barrat M.** — Les agents cytotoxiques dans la glomérulonephrite infantile, Arch. Dis. Child., 1972, 252, p. 149.
16. **Barthe B., Regnier C.** — Traitement medical et diètetique de l'insuffisance renale, Rev. Péd., 1972, 9, p. 533—546.
17. **Batzenschlager A., Weill-Bousson M., Guerbaoui M.** — L'hipoplasie segmentaire aglomérulaire du rein. Lésiones rénales associées, Sem. Hôp., Paris, 1974, 9, 601—608; 609—613.
18. **Bausquet M.** — Le traitement du sindrom néphrotique de l'enfant, Conc. Méd., 1972, 15, p. 2 793.
19. **Bărbuţă R.** — Clearance-ul renal şi timpul de înjumătăţire a PAH la sugar. Pediatria, 1968, 2, p. 127—132.
20. **Bărbuţă R.** — Explorarea funcţională a nefropatiilor tubulare congenitale la copil. Viaţa Medicală, 1969, 19, 1 331—1 335.

21. **Ben Maiz H., Habib R.** — Causes des insuffisances rénales croniques chez l'enfant. Étude de 295 cas personnels. Rev. Péd., 1972, 9, p. 509—526.
22. **Berger J., Hinglais N.** — Aspects anatomo-pathologiques des atteintes glomérulaires aigues. Rev. Prat., 1970, 22, p. 3 317—3 328.
23. **Bergström T., Larson H., Lincoln K., Winberg S.** — Studies of urinary tract infections in infancy and childhood. S. Pediat., 1972, v. 80, nr. 5, p. 858—866.
24. **Bernard D., Bariéty J., Druet Ph., Balafrej L., Hirbec G., Lagrue G.** — Les glomérulonéphrites prolifératives extracapillaires. Sem. Hôp. Paris, 1974, 8, p. 539—545.
25. **Bijvoet O. L. M.** și colab. — The assessment of phosphate reabsorbtion. Clin. Chim. Acta, 1969, 26, 15.
26. **Black D. A. K.** — Renal Disease, Ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, Edinburg, 1967.
27. **Bois E.** — Les néphropathies héréditaires, Conc. Méd., 1970, 7, p. 1 419.
28. **Bondarenko B. B.** — Bacteriuria asimptomatică. Buletin de Informare Medicală, 1971, 7, p. 778.
29. **Boulesteix J.** și colab. — Les ectopies renales hautes chez l'enfant. Ann. Péd., 1971, 11, 7, p. 717.
30. **Brisset M. J., Jardin A.** — Lithiase vesicale. Rev. Prat., 1968, 23, p. 3 309—3 312.
31. **Brisset J. M., Acar J. F.** — Les infections urinaires, Rev. Méd., 1972, 11, p. 647.
32. **Brod J.** — Die Nieren. Physiologie, Klinische Physiologie und Klinik, Ed. Volk und Gesundheit, Berlin, 1964.
33. **Brodin M., Carbon C., Veyssier P.** — Rein et virus. Conc. Méd., 1973, 47, p. 7 141.
34. **Broyer M.** — Tratamentul sindromului nefrotic la copil. Docum. Curentă Med., 1972, 3, p. 38.
35. **Broyer M., Loirat C.** — La transplantation renale chez l'enfant. Rev. Péd., 1972, 9, p. 563—568.
36. **Burghele Th.** — Erreurs, fautes et risques en urologie. București, Ed. Medicală, 1971.
37. **Burghele Th.** (sub redacția): — Urologie. Ed. didactică și pedagogică, București, 1969.
38. **Burkholder M. P., Bradford D. W.:** — Proliferative Glomerulonephritis in Children. Amer. J. Path., 1969, 56, 3, p. 423—468.
39. **Caron J., Caron-Poitreau C.** — Kyste du rein. Conc. Méd., 1973, 23, p. 4 225.
40. **Cibert, Massoumi Mohajder R.** — Symptomatologie bruyante de certains calculs caliciels. J. Urol. Néphr., 1972, 3, p. 197—203.
41. **Chaptal J., Benezech C., Jean R., Campo Cl., Dejeanne M. G.** — Étude sur le diabète renal chez enfant. Exploration biologique de deux cas. Disscussion nosologique. Arch. Franç. Péd., 1954, 11, p. 273.
42. **Chaptal J., Jean R., Bonnet H., Havarro M., Liorret R.** — Intérèt du chloraminophène dans le traitement de certains S.N., Arch. Franç. Pédiat., 1965, 22, p. 473—476.
43. **Chauvin N. F.** — Le traitement à long cours dans les lithiases uriques recidivantes. J. Urol. Néphrol., 1972, 1—2, p. 131—132.
44. **Cherry B. William, Reimer B. Charles** — Diagnostic immunofluorescence. Bul. World. Healt. Org., 1973, 48, 6, p. 737.
45. **Chipail Asia** și colab. — La néphronophtisie juvenile familiale. Pédiatrie, 1973, 3, p. 321.
46. **Chirawong, Phisit** și colab. — Fibrin Degradation Products and the Role of Coagulation in „persistent" Glomerulonephritis, Ann. Inf. Méd., 1971, 74, p. 853—859.
47. **Conte J., Mignon Conte M., Durand D., Suc M. J.** — Les glomerulonéphrites aigues. Rev. Prat., 1970, 22, p. 3 329—3 352.
48. **Conte J., Mignon-Conte M., Suc M. J.** — Reflexions critiques sur le traitement de la néphropathie lupique. J. Urol. Néphr., 1973, 4—5, p. 333.

49. **Conte J.** — Techniques d'étude et classifications des protéinuries. Rev. Méd. Toulouse, 1973, 9, p. 191.
50. **Conte J., Mignon-Conte M., Suc M. J.** — Traitement des néphropathies glomérulaires. Rev. Méd. Toulouse, 1973, 9, p. 597.
51. **Conte J., Mignon-Conte M., Suc M. J.** — Les médications antithrombotiques dans le traitement des glomérulonéphrites. Conc. Méd., 1973, 4, p. 7 491—7 523.
52. **Conte J., Delsol J., Mignon-Conte M., Ton Than H., Suc M. J.** — Insuffisance rénale aigues et coagulation intravasculaire. Actualités Néphrologiques de l'Hôspital Necker, 1973, Ed. Flammarion, Paris, p. 201—256.
53. **Cotuna Lucreția, Ilie E., Jocu I., Cotună I.** — Aspecte clinico-radiologice ale bolii polichistice renale. Med. Int., 1971, 4, p. 495.
54. **Court B., Aubert J.** — À propos de 35 observations de rein en fer à cheval. J. Urol. Néphr., 1972, 1—2, p. 1—30.
55. **Cristodorescu R., Gavrilescu S., Pop T., Nubert G., Streian C., Drugarin D., Deutsch G., Gavrilescu M.** — Utilizarea unor metode de investigație în diagnosticul hipertensiunii renovasculare, Med. Int., 1973, 4, p. 591.
56. **Crosnier J., Leski M.** — Complications rénales des lithiases et leur traitement. Rev. Prat., 1968, 23, p. 3 271—3 278.
57. **Crosnier J., Leski M.** — L'insuffisance rénale aigue fonctionelle. Rev. Prat., 1969, 11, p. 1 645—1 654.
58. **Cukier J.** și colab. — Stenoses multiples d'une artère rénale responsable d'une hypertension artérielle chez l'enfant. Guérison par pontage aorto-renal. Ann. Pédiat., 1971, 1, p. 741.
59. **Cukier J., Beurton D.** — Investigations urologiques chez l'enfant en insuffisance rénale porteur d'un obstacle sur le bas appareil urinaire. J. Urol. Néphrol., 1972, vol. 78, 3, p. 203—206.
60. **Curelaru I.** — Administrarea antibioticelor la bolnavii cu insuficiență renală acută și cronică în oligoanurie. Med. Int., 1970, 5, p. 567.
61. **Dauchy F.** — Proteinurie. Conc. Méd., 1973, 29—30, p. 4 807.
62. **De Deukelar M. M., Travis L. B., Bodge F. W., Guerra A. F.** — Deafness and acute tubular necrosis following parenteral administration of neomicin. Amer. J. Dis. Child., 1971, 121, p. 250—252.
63. **Debré R., Royer P., Lestradet N.** — Les insuffisances congenitales du tubule rénal chez l'enfant. Sem. Hôp. Paris, 1956, 32, p. 235.
64. **Dimitriu C. C.** și colab. — Nefrologie. Ed. Medicală, Buc., 1963.
65. **Dimitriu Gh., Zeana C.** — Mecanismul de acțiune al drogurilor imunosupresoare. Med. Int., 1972, 8, p. 977—984.
66. **Dimopoulos C., Pefanis G., Doicas E., Grafas D.** — La place de la néphrectomie partielle dans le traitement de la lithiase rénale à propos de 34 cas. J. Urol. Néphrol., 1972, 3, p. 159—168.
67. **Domokos B.** — A nephrosis syndroma immunosupressiv kezelésének klinikai és therapias alapjai. Gyermekgyógyászat., 1972, nr. 2, p. 145—152.
68. **Dobrin S. R., Larsen D. C., Holliday A. M.** — Acute Renal Failure. Pediatrics, 1971, vol. 48, 2, p. 286—293.
69. **Douglas Briggs, Han C. Kwaan, Elisabeth V. Potter** — The role fibrinogen in Renal Disease III. Fibrinolitic and Anticoagulant treatment of nephrotoxic serum nephritis in mice. J. Lab. Clin. Med., 1969, vol. 74, 5, p. 715—724.
70. **Dubois D., Robert M., Fillastre J. P.** — Quelques aspects de la pathologie medullo-papillaire rénale. Rev. Prat. 1972, 15, p. 2 447.
71. **Duca Eugenia, Timosca Sofia** — Etiopatogenia glomerulonefritei poststreptococice. Viața Medicală, 1971, 10, p. 435.
72. **Fica V., Costică I. I.** — Explorarea morfofuncțională a rinichiului în practica medicală, Ed. Medicală, București, 1969.
73. **Fica V., Mătrescu Fl.** — Toleranța medicamentoasă în cursul insuficienței renale cronice. Viața Medicală, 1971, 11, p. 497.
74. **Fica V., Mătrescu Fl.** — Utilizarea medicației curente în cursul insuficienței renale cronice. Viața Medicală, 1971, 12, p. 549.

75. **Fica V., Mătrescu Fl.** — Toleranța față de antibiotice și chimioterapice în cursul insuficienței renale cronice. Viața Medicală, 1971, 16, p. 753.
76. **Fillastre J. P.** și colab. — Atteinte rénale du purpura rhumatoïde chez l'adulte. Étude de 20 biopsies rénales. Intérèt de l'examen glomérulaire en immunofluorescence. Presse Méd., 1970, 78, p. 2 375.
77. **Fillastre J. P., Morel-Maroger L.** — Le rein du purpura rhumatoïde. Cahiers de Médecine, 1972, 13 (8), p. 569—573.
78. **Fournier A., Bordier P., Weil B., Safar M., Idatte J. M.** — Physiopathologie de l'osteodistrophie rénale. Presse Méd., 1971, 79, p. 2 017.
79. **Fovet-Poingt Odette** — Les acidoses rénales. Méd. Int., 1970, 77, p. 573—582.
80. **Fovet-Poingt Odette** — Le diabète insipide nephrogénique. În: Actualités Metaboliques en Pédiatrie, Quatrième Série. Ed. Doin, Paris, 1971, p. 303.
81. **Fovet-Poingt Odette** — Le traitement des infections urinaires de l'enfant. Cahiers de Médecine, 1972, 13 (4), p. 291—299.
82. **Fournier A., Sobel A., Lagrue D.** — Diagnostic d'un néphrocalcinose. Acidose tubulaire distale de Butler-Albright Conc. Méd., 1972, 23, p. 4 499—4 506.
83. **Földi M.** — The volume of renal limph-flow. Lancet, 1963, I, p. 831—832.
84. **Français B.** — Explorarea funcțională renală în practica medicală curentă. Sem. Hôp. Paris, 1973, 30, p. 2 225.
85. **Fries D., Bruna-Blanc N., Banssillon Zech P., Touboul P., Canarelli G., Traeger J.** — Traitement des glomerulonéphrites primitives prolifératives par l'azathioprine. J. Urol. Néphr., 1968, 12, p. 1 102—1 021.
86. **Frohmuller H.** — Calculigeneza, B.I., 19, 1969, 5, p. 488—494.
87. **Galle P.** — Cellules rénales. Conc. Méd., 1974, 1, p. 67.
88. **Galmiche P.** — La goutte. Aspects cliniques, pathogénie, traitement actuel. Cahiers de Médecine, 1971, 6, p. 409—414.
89. **Georgescu G., Pop T., Zaharachescu Julieta** — Aprecierea debitului plasmatic renal efectiv prin determinarea Cl iodohipuratului de sodiu. Med. Int. Buc., 1970, 1, p. 75—85.
90. **Giles H. Mc., Pugh R. C. B., Darmady E.** — The nephrotic syndrome in early infancy. Amer. J. Dis. Child., 1957, 55, p. 167—180.
91. **Gordeau P., Sraer D. S.** — Colique néphrétique. Physiopatologie, diagnostic et traitement. Rev. Prat., 1968, 23, p. 3 301—3 306.
92. **Grasset D., Boisbeunet P., Havratil H.** — À propos d'une forme inhabituelle de bifidité urétérale chez un garçon. J. Urol. Néphr., 1972, 1—2, p. 278—290.
93. **Greinier B.** și colab. — L'épreuve courte d'acidification urinaire à chlorure d'ammonium chez l'enfant. Ann. Péd., 1969, 45, 3, p. 174—181.
94. **Grislain R. S., Mainard R., Barranger de P., Codudal L. J. și Pinel J.** — Le syndrome néphrotique au cours de la première année de la vie. Ann. Péd., 1973, 2, p. 127—137.
95. **Grossmann P.** — Pädiatrische Nephrologie. Ed. G. Thieme, Leipzig, 1970.
96. **Guihard J.** — Traitement actuels de diabetes insipides. Therapie, 1972, 27, p. 1 053.
97. **Guillin Mc., Boyer C., Beaufilst F., Lejeune C.** — Utilisation de la streptokinase dans deux cas de syndrome hémolitique et urémique. Arch. Franc. Pédiat., 1973, 4, p. 401—412.
98. **Habib R., Curtecuisse V., Leclerc F., Mathieu H., Royer P.** — Étude anatomique de 35 observations de syndrome hémolytique et urémique de l'enfant. Arch. Franc. Pédiat., 1969, 26, p. 391—416.
99. **Habib R., Leclerc F., Mathieu H., Royer P.** — Comparaison clinique et anatomo-patologique entre les formes mortelles et curables du syndrome hémolitique et urémique. Arch. Franc. Pédiat., 1969, 26, p. 416—432.
100. **Habib R., Kleinknecht Cl., Royer P.** — Le syndrome néphrotique de l'enfant. Arch. Franc. Pédiat., 1971, 8, p. 382—401.
101. **Habib R., Kleinknecht Cl., Royer P.** — Le syndrome néphrotique primitif de l'enfant. Classification et étude anatomo-clinique de 406 observations. Arch. Franc. Péd., 1971, 28, p. 277—319.

102. **Habib R., Levy M.** — Les néphropaties du purpura rhumatoïdes ches l'enfant. Arch. Franc. Péd., 1972, 29, p. 305—324.
103. **Hamburger J.** și colab. — Néphrologie, vol. 1 și 2. Collection Médico-chirurgicale à revision annuelle.
104. **Hayat J. C., Baglin A.** — La dialise péritonéale. Nouv. Presse Méd., 1973, 20, p. 1 359.
105. **Heilmayer L.** — Fiziopatologie specială, Ed. Med., București, 1968.
106. **Hinglais N., Grünfeld J. P., Tronconis L., Bois F.** — Lésions ultrastructurales de la membrane basale glomérulaire dans les néphropathies héréditaires. Actualités Néphrologiques de l'hôspital Necker, 1973. Ed. Flammarion, Paris, p. 135—154.
107. **Hirberg G., Gouygou Ch., Lagrue G.** — Une nouvelle coloration histologique: l'hexaméthylènetétramina argentique — chromotrope. Ses resultats en pathologie rénale. Sem. Hôp. Paris, 1974, 8, p. 523—530.
108. **Holmanir E.** și colab. — Goodpasture's syndrome. Treatment failure with azathioprine. J.A.M.A., 1966, 196, p. 31—32.
109. **Hota Fr.** — Imunologia pielonefritei. Viața Medicală, 1972, 15, p. 675.
110. **Hoyer J. R., Michael A. F., Good R. A., Vernier R. L.** — The nephrotic sindrome in infancy. Clinical, morfological and imunological studies of four infants. Pediatrics, 1967, 40, 233.
111. **Huszar T.** — Distribuția geografică a litiazei urinare în R.S.R., Viața Medicală, 1971, 5, p. 207.
112. **Ion I. C., Dumitru M.** — Hipertensiunea arterială în bolile renale bilaterale. Viața Medicală, 1972, 14, p. 627—634.
113. **Ion I. C., Andronescu M., Țarălungă I.** — Bazele experimentale și clinice ale ipotezei nefronului intact. Medicina Internă, București, 1972, 8, p. 1 007—1 019.
114. **Ion I. C.** — Glomerulonefritele cronice primitive. Principii de clasificare, diagnostic, tratament. Med. Int. Buc.
115. **Ion I. C.** — Bolile renale bilaterale, Ed. Medicală, București, 1972.
116. **Ioniță C., Andronescu M.** — Electroforegrama proteinelor urinare și valoarea sa în patologia renală. Med. Int., 1970, 1, p. 85—95.
117. **James J. A.** — Renal disease in childhood. V. C. Mosby Company, St. Louis, 1972.
118. **Janssen F., Potvliege P. R., Vainsel M., Vis H. L.** — Le pronostic à court et à long terme du syndrome hémolytique et uremique. Arch. Franc. Péd., 1974, 31, p. 59.
119. **Janssen F., Potvliege P. R., Vis H. L.** — Le prognostic du syndrome hémolytique et urémique. Arch. Franc. Péd., 1974, 31, p. 71.
120. **Jardin A.** — Problemes pratiques posés par la colique néphretique. Presse Méd., 1971, 42, p. 1 861.
121. **Jean R., Bonnet H., Dumas R.** — Les tubulopathies. Méd. Inf., 1969, 76, 4, p. 261—368.
122. **Joli S. B., Bouhanna A., Boigne N., Huault G., Kachaner J., Saint-Martin Thieffry St.** — Resultats de 62 dialyses péritonéales chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant. Application à la pediatrie d'urgences. Arc. Franc. Péd., 1970, 3, p. 237—266.
123. **Kanfer A., Richet G.** — Coagulation intravasculaire et néphropathies. Rev. Prat., 1972, 15, 2 389.
124. **Kleinknecht D., Kanfer A.** — La coagulation intravasculaire. Son rôle en pathologie rénale. Nouv. Presse Méd., 1973, 14, p. 925.
125. **Kimmelstiel P., Kim O. J., Beres J.** — Studies on renal biopsy specimen with the aid of the electron microscope. Amer. J. Path., 1962, 38, p. 280—296.
126. **Kobayanchi N.** — An imuno-histochemical study on renalbiopsies in children. Arch. Dis. Child., 1966, 41, p. 477.
127. **Kouvalainen K.** — Immunoglobulin turnover in a newborn infants with the congenital nephrotic syndrome. Acta Ped. Scand., 1972, 61, p. 544.
128. **Kreines K., Kim O.** — Glomerulosclerosis, hemochromatosis and diabetes mellitus. Amer. J. Clin. Path., 1970, 54/1, p. 47—52.

129. **Kurtz S. M., McManus J. F. A.** — The fine structure of the human glomerular basement membrane. J. Ultrastruct. Res., 1960, 4, p. 81—87.
130. **Küss R.** — La place de la chirurgie dans la lithiase urinaire de l'adulte. Rev. Prat., 1968, 23, p. 3 315—3 318.
131. **Küss R.** — Connaissance de l'hydronophrose. Conc. Méd., 1974, 12, p. 1 899.
132. **Labrue B., Mallet R.** — Syndromes hémolytiques et urémiques de l'enfant. Rev. Prat., 1968, 30, p. 4 437—4 446.
133. **Lagrange Ph.** — Transplantations rénales. Conc. Méd., 1972, 36, p. 5 637.
134. **Lagrue G., Barićty J., Milliez P.** — Traitement de S.N. primitif. Rev. Prat. (Paris), 1967, 17, p. 1 877—1 892.
135. **Lagrue G., Barićty J., Halpern B., Milliez P.** — Les immunodépresseurs en néphrologie. Essais de traitement de glomerulopathies chronique primitives. Presse Méd., 1967, 75, p. 1 779.
136. **Lagrue G., Barićty J., Cahlorbe P., Vassel J., Milliez P.** — La chimioterapie dite immunodépressive dans les syndromes primitifs de l'enfant. Presse Méd., 1967, 75, p. 1 773.
137. **Lagrue G., Barićty J., Druet Ph.** — Traitement des glomerulonéphrites aigues. Rev. Prat., 1970, 22, p. 3 417—3 427.
138. **Lagrue G., Barićty J.** — Corrélations entre les modifications histologiques et les resultats du traitement par les corticoïdes et les immunodépresseurs dans les glomerulopathies primitives. Les Cahiers de Médecine, 1970, 5, p. 413—423.
139. **Lagrue G.** — Physiopathologie et traitement medical des lithiases calciques. Cahiers de Médecine, 1971, 16, p. 1 383—1 390.
140. **Lagrue G., Sobel A., Bariéty J., Hirbec G., Druet P.** — Les glomerulonéphrites parietoprolifératives hypocomplémentaires. Nouv. Presse Méd., 1973, 34, p. 2 253.
141. **Lagrue G.** — L'amiloïdase: maladie de chaines légères d'immunoglobulines? Conc. Méd., 1974, 16, p. 2 441.
142. **Lance E. M., Medawar P. B.** — Immunosuppressive effects of heterologous antilymphocyte serum in monkeys. Lancet, 1970, 1, 7 639, 164—166.
143. **Lange K., Wachstein M., Wasserman E., Alptekin F., Slobody L. B.** — The congenital nephrotic syndrome. An immune reaction? Amer. J. Dis. Child., 1963, 105, 338.
144. **Larbre F., Guibaud P., Richard Ph.** — Physiopathologie et manifestations cliniques de l'insuffisance cronique de l'enfant. Rev. Péd., 1972, 9, p. 527—532.
145. **Lasfargues G., Baudon J. J.** — Les protéinuries de l'enfant. Rev. Prat., 1971, 30, p. 4 531.
146. **Legrain M.** — L'insuffisance rénale chronique. Conc. Méd., 1972, 94, 9, p. 1 547—1 555.
147. **Legrain M., Camey M.** — L'insuffisance rénale aigue en urologie. Rev. Prat., 1969, 11, p. 1 655—1 664.
148. **Lekieffre J., Dewailly Ph., Ketelers J. Y.** — Mesure de l'activité renine plasmatique dans les veines rénales. Conc. Med., 1974, 4, p. 519.
149. **Lestradet H.** — Physiologie et physiophathologie rénale. Essai de synthèse à partir de notions acquisses en physiologie cellulaire. Méd. Inf., 1971, 78, numero complet.
150. **Leumann P. E., Bauer P. R., Staton E., Biglieri G. R., Holliday E.** — Renovascular hypertension in children. Pediatrics, 1970, 46, 3, p. 362—370.
151. **Leveque B., Debauchez Cl., Deflandre L., Marie J.** — Le chlorambucil dans le traitement du syndrome néphrotique idiopatique sans lesions glomérulaire chez l'enfant. Ann. Péd., 1969, 1, p. 13—23.
152. **Linquette** şi colab. — Le diagnostic des polyuries chronique. Table ronde. Cahiers de Méd., 1972, 13, 2, p. 117—137.
153. **Mallie J. P., Longin B.** — Les acidoses tubulaires rénales. Conc. Med., 1972, 51, p. 8 731.
154. **Marie J., Royer P., Mathieu H., Reveillard R. J., Habib R.** — La néphropathie hématurique héréditaire avec surdité. Ann. Péd., 1960, 36. p. 552.

155. **Mathieu H., Leclerc F., Habib R., Royer P.** — Étude clinique et biologique de 37 observations de syndrome hémolytique et urémique. Arch. Franç. Ped., 1969, 26, p. 369—390.
156. **Mathieu H., Habib R.** — Les néphropathies glomérulaires aigues de l'enfant. Rev. Prat., 1970, 22, p. 3 395—3 416.
157. **Mathieu H., Chedru M. F.** — Acidoses tubulaires de l'enfant. Rev. Prat., 1974, 17, p. 1 499.
158. **Mazeman E.** — Les uropathies malformatives de l'enfant. Lille Méd., 1969, 14, p. 958.
159. **Mamularu Gh.** — Tratamentul litiazei urinare la Călimăneşti-Căciulata. Viaţa Medicală, 1973, 21, 985.
160. **Mătrescu Fl.** — Eliminarea urinară a antibioticelor şi chimioterapicelor. Med. Int., 1971, 1, p. 1 169—1 187.
161. **Mc Donald R., Wiggelinkhuizen J., Kaschula O. C. R.** — The néphrotic syndrom in very young infants. Amer. J. Dis. Child., 1971, 122, p. 507—512.
162. **Mc Intosh G. H., Morris B. E.** — The lymphatics of the kidney and the formation of renal lymph. The Journal of Physiology, 1971, vol. 214, 3, p. 365—377.
163. **Merril J. P., Hampers C. L.** — Uremia. Progress in pathophysiology and treatment. William Heinemann, London, 1971.
164. **Mery J. P., Boelaert J.** — Les néphropathies médicamenteuses. Conc. Méd., 1973, 47, p. 7 087.
165. **Mery J. Ph., Morel-Maroger L., Boelaert J., Richet G.** — Évolution anatomoclinique des glomérulites diffuses et focales au cours de lupus erythemateux disséminé. J. Urol. Néphrol., 1973, 4—5, p. 321.
166. **Meyerovich I.** — Étiologie des lithiases. Lithiases d'organisme et lithiase d'organe. Rev. Prat., 1968, 23, p. 3 243—3 257.
167. **Meyrier A.** — Physiopathologie des lithiases rénales. Cahiers de Médecine, 1972, 6, p. 439—447.
168. **Michel J., Lemaitre G., Moreau J. F.** — Existe-t-il encore des contreindications à l'urographie intraveineuse? Conc. Méd., 1973, 46, p. 6 881.
169. **Mignon F., Leroix-Robert C., Richet G.** — Les anuries d'origine toxique et médicamenteuse. Rev. Prat., 1969, 11, p. 1 679—1 688.
170. **Mihalca E., Grosu M., Grün I.** — Nefronopatia ereditară şi problema nefropatiilor cronice la copil. Pediatria (Buc.), 1967, 1, 47.
171. **Mion C.** — Concepţii fiziopatologice noi în insuficienţa renală cronică. B.I.M. 1971, vol. 11, 7, p. 805—822.
172. **Miriamoff R., Reverdin N.** — Lithiases urinaires de l'enfant. Méd. Hyg., 1972, 1 000, 314.
173. **Moore E. S., Golvez M. B.** — Delayed micturition in the new-born period. S. Pediatr., 1972, 80, 5, p. 867—873.
174. **Moreau J. F., Brault B., Ramella G.** — Tehnique d'interpretation d'une urographie intraveineuse. Conc. Méd., 1974, 4, p. 480.
175. **Muhin N. A.** şi colab. — Tratamentul imunosupresiv al nefritelor. B.I.M., 1970, vol. 10, 8, p. 988—994.
176. **Nash A. Martin** şi colab. — Renal tubular acidosis in infants and children, S. Ped., 1972, v. 80, nr. 5, p. 738—748.
177. **Neagu V.** — Cum tratăm infecţiile urinare, Ed. Med., Bucureşti, 1968.
178. **Nebouth Th., Desait Ch., Weil B., Fournier A., Lagrue G.** — Acidose tubulaire distale familiale. Sem. Hôp. Paris, 1974, 8, p. 557—560.
179. **Nilsson I. M., Hedner U.** — Maladies de rein et produits de dégradation de la fibrine. Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker, Ed. Flammarion, 1973, p. 257—285.
180. **Nordin B. E. C.** — Rôle of kidney in regulation of plasma calcium, Lancet, 1969, II, p. 1 280—1 283.
181. **Olănescu Gh.** — Litiaza renală, Ed. Med., Bucureşti, 1960.
182. **Olănescu Gh., Popescu E.** — Hidronefroza, Bucureşti, Ed. Acad. R.S.R., 1973.

183. **Olier Ch., Boccon-Gibod L.** — Conduite à tenir devant un calcul de l'urètre. Conc. Méd., 1974, 8, p. 1 158—1 162.
184. **Olmer M., Salvadori J. M., Pieron H.** — Syndrome de Lenoir-Laken. Nouv. Presse Méd., 1974, 16, p. 1 032.
185. **Oosterlink W., de Sy W.** — La Rifampicine dans les infections urinaires à germènes Gram-negativ. J. Urol. Néphrol., 1972, 3, p. 233—241.
186. **Page I., McCubbin J.** — Renal hypertension. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1968.
187. **Paillard M.** — Acidose tubulaire acquise de l'adulte. Rev. Prat., 1974, 17, p. 1 513.
188. **Păun R., Ursea N., Luca N., Coculescu M., Luca Rodica:** Terapia imunosupresivă, Ed. Med. Buc., 1972.
189. **Păun R., Ionescu-Tîrgoviște G.** — Valoarea dozării reninei și a testului la angiotensină în diagnosticul hipertensiunii renovasculare. Med. Int. Buc., 1971, 4, p. 443—452.
190. **Păunescu-Podeanu A.** (sub redacția): Ghid de date biologice normale și patologice. Ed. Med. București, 1962.
191. **Peters D. K., Lachmann P. J.** — Immunity Deficiency in Pathogenesis of Glomerulonephritis, Lancet, 1974, I, 7 846, p. 58.
192. **Petrover M., Wajcner G.** — Les glomerulonéphrites segmentaires et focales. Rev. Prat., 1970, 22, p. 3 373—3 386.
193. **Picon G.** — L'hémodialyse périodique dans le traitement de l'insuffisance rénale. Rev. Péd., 1972, 9, p. 547—562.
194. **Pirofsky B., Bardaha E., Bayracki C., Porter G. A.** — Antilymphocyte antisera in immunologically mediated renal disease. J. A. M. A., 1969, 210, 6, p. 1 059—1 068.
195. **Pitts R.** — Physiologie du rein et du milieu intérieur. Ed. Masson, Paris, 1970.
196. **Polliner P.** — Néphrotic syndrome associated with congenital syphilis. J. A. M. A., 1966, 198, p. 263—266.
197. **Popescu Al. E.** — Patologie și terapeutică imunitară, Ed. Med., București, 1971.
198. **Popescu I.** — Tubulopatia amiloidă. Med. Int. 1970, vol. 22, 2, p. 219—226.
199. **Prișcu R., Iacob C., Balaban I.** — Manifestări atipice de debut într-o uropatie malformativă, Pediatria (Buc), 1967, 4, p. 331.
200. **Proca E.** — Insuficiența renală acută. Ed. Med., București, 1968.
201. **Proca E.** — Rinichiul în stările de șoc. Viața Medicală, 1971, 18, p. 849.
202. **Prunier Ph.** — La lithiase oxalique. Cahiers de Médécine, 1971, 6, 425—429.
203. **Purice S.** — Tratamentul cu imunosupresive în lupusul eritematos diseminat și în unele nefropatii evolutive. Stud. Cercet. Med. Int., 1969, 2, p. 147.
204. **Raimbault G.** — Problèmes psychologiques de l'insuffisance rénale cronique. La Rev. de Péd., 1972, vol. 18, 9, p. 569—574.
205. **Rîmniceanu R.** — Diagnosticul bolilor renourinare. Ed. Medicală, București, 1973.
206. **Rapola J., Savilahti E.** — Immunofluorescent and morphological studies in congenital nephrotic syndrome. Acta Paed. Scand., 1971, 60, p. 253—263.
207. **Raymond G.** — Urétère triple. A propos d'un cas. J. Urol. Néphr., 1972, 3, p. 3 287—3 290.
208. **Raynaud C.** — La scintigraphie rénale. Rev. Prat., 1971, 12 bis, p. 2 155.
209. **Reubi F.** — Néphrologie clinique. Ed. Masson, Paris, 1972.
210. **Richet G., Fillastre P. J.** — Néphropathies glomérulaires aigues. Évolution des connaissances, Rev. Prat., 1970, 22, p. 3 309—3 316.
211. **Richet G., Beaufils** — Néphrologie. Physiopathologie clinique. Ed. J. B. Baillière, Paris, 1971.
212. **Richet G., Adam C., Morel-Maroger L.** — Cryoglobulinemie des glomérulonéphites en dehors de affections générales. Actualités néphrologiques de l'hôspital Necker, 1973, p. 119—133. Ed. Flammarion, Paris.

213. **Robert M., Dubois D., Lemme F., Fillastre J. P.** — L'hypercalciurie idiopatique, Rev. Prat., 1972, 15, p. 2 403—2 419.
214. **Rondier J.** — Problèmes génétiques concernant la goutte. Cahiers de Médecine, 1971, 6, p. 415—424.
215. **Roy S., Pitcock A. J.** — Idiopatic nephrosis in identical twins. Amer. J. Dis. Child., 1971, 121, 428—431.
216. **Royer P., l'Hirondel J., Habib R., Lestradet H., Corbin J.** — L'acidose renale hyperclorémique du nourrisson due à une oxalaze. Arch. Franc. Ped., 1958, 15, p. 1 371.
217. **Royer P., Habib R., Mathieu H., Courtecuisse V.** — Les néphropathies tubulo-interstitielles croniques idiopatiques de l'enfant, Ann. Ped., 1963, 39, p. 2 636.
218. **Royer P., Habib R., Mathieu H.** — Problèmes actuels de néphrologie infantile. Paris, 1963. Ed. Flammarion et Cie.
219. **Royer P.** — L'hypercalciurie idiopatique avec nanisme et atteinte rénale chez l'enfant. Acta Paed. Scand., suppl. 172, 1967, p. 186—192.
220. **Royer P., Habib R., Courtecuisse V., Leclerc F.** — L'hypoplasie rénale bilaterale avec oligoméganéphronie. Arch. Franc. Péd., 1967, 24, p. 349—368.
221. **Royer P.** — L'approche thérapeutique dans l'urémie cronique de l'enfant. Arch. Franc. Ped., 1969, 26, p. 121.
222. **Royer P., Frezal J., Bois E., Feingold J.** — Les néphropathies héréditaires. Arch. Franc. Péd., 1970, 3, p. 293—318.
223. **Royer P.** — Le syndrome néphrotique primitif de l'enfant. Conc. Med., 1973, 44, p. 6 397.
224. **Rusnac C., Puskas Gh., Rusnac Catrinel, Lukacs S.** — Cu privire la valoarea diagnostică și prognostică a imunoelectroforezei proteinelor urinare în unele nefropatii glomerulare ale copilului. Pediatria (Buc.), 1971, 4, p. 309.
224 a. **Sabău I., Nistor C., Potencz E.** — Les implications anatomocliniques et biologiques de l'hyperlipemie du syndrome nephrotique de l'enfant. 13 cours international de perfectionnement „Actualités en Médecine". Timișoara, 1976.
224 b. **Sabău I.,** — Hyperlipemia din sindromul nefrotic la copil. Teză de doctorat, 1976.
225. **Salle B., Mamelle C. J., Ladreyt P.** — Étude évolutive des lésions histologiques au cours des glomérulonéphrites aigues post-infectieuses de l'enfant. Schw. Med. Wschr., 1968, 25, p. 917.
226. **Sami Sanjad, Altebarmakin V.** — Urinary Tract Lithiasis in children. The Libanese Medical Journ., 1973, 26, 1, 31.
227. **Schneer H., Chipail Asia, Constantinescu Valeria, Brumar O. M.** — Tratamentul cu anticoagulante în nefropatiile glomerulare ale copiilor, Pediatria (Buc.), 1973, 1, p. 69.
228. **Seringe P., Gabriel P., Martin P.** — Diabète rénal de l'enfant. Étude biologique. Arch. Franc. Péd., 1955, 12, p. 225.
229. **Serov V. V.** — Clasificația glomerulonefrita po danuim punctionoi biopsii pocec. Arhiv. Patologii (Mosc.), 1970, vol. 30, 11, nr. 4, p. 35—44.
230. **Sobel A., Marcel G., Lagrue G.** — Complément hémostase et kinines. Interrelations et rôle dans l'inflammation. Sem. Hôp. Paris, 1974, 8, p. 549—556.
231. **Sraer J. D., Chevet D., Richet G.** — Traitement diététique et médical de l'insuffisance rénale cronique. Rev. Prat., 1971, 21, p. 2 775—2 791.
232. **Stephens D. F.** — Urologic aspects of recurrent urinary tract infection in children. J. Pediat., 1972, 80, 5, p. 725.
233. **Straub E., Jost R.** — Thyroxin-Behandlung bei chronischer Niereninsuffizienz. Mschr. Kinderheilk., 1971, 6. p. 213—218.
234. **Striker E. G., Smuckler A. E.** — An ultrastructural study of glomerular basement membrane synthesis. Amer. J. Path., 1970, vol. 58, 3, p. 531—557.
235. **Șuteanu St., Ciocan A.** — Date actuale privind diagnosticul și tratamentul pielonefritelor cronice. Med. Int. 1972, 7, p. 871—889.

236. **Swyngedauw J.** şi colab. — Intérêt du néphrogramme isotopique chez l'enfant. Le néphrogramme normal et dans quelques cas pathologiques. Ann. Ped., 1969, 45, 3, p. 199—219.
237. **Tacu V., Blum M.** — Aspecte actuale în terapia nefrologică, Viaţa Medicală, 1972, 12, p. 565.
238. **Tancrède C. H., Acar J. F.** — Traitement antibiotique des infections bactériennes au cours de l'insuffisance rénale. Rev. Prat., 1972, 15, p. 2419.
239. **Tareev E. M.** şi colab. — Tratamentul dietetic al bolnavilor de insuficienţă renală cronică. Bul. Inf. Med., 1973, 2, p. 221.
240. **Thieffry J. C.** — Hématuries du nourrisson. Rev. Prat., 1972, 22, 4205.
241. **Thomas J.** — Caractères particulières des lithiases selon leur nature chimique et indications thérapeutiques. Rev. Prat., 1968, 23, p. 3281—3298.
242. **Thomas J.** — Diététique des lithiases rénales. Conc. Med., 1970, 8, p. 1737—1744.
243. **Thomas J.** — La lithiase oxalique aujourd'hui. Conc. Med., 1972, 12, p. 2181.
244. **Thornbura J., Culp D. A.** — The urinary tract. Roentgen diagnosis. Year Book Medical, Publishers Chicago, 1967.
245. **Tigerman T.** — Importanţa clinică a infecţiilor urinare. Med. Int., 1972, 7, p. 863—871.
246. **Tongio J., Masson C. J., Marion C., Bollack C., Warter P.** — Angiographie des malformations rénales congenitales. J. Urol. Néphrol., 1972, 3, p. 169—180.
247. **Traeger J., Fries D., Carraz M., Blanc Brunat N., Bernhardt J. P., Prevot C.** — Utilisation des globulines de cheval antilymphocyte humain dans le traitement de syndrome néphrotique primitif. J. Urol. Néphrol., 1968, 74, p. 695.
248. **Truc E.** — La lithiase coralliforme. A propos de 91 observations. J. Urol. Néphr., 1972, 1—2, p. 128—130.
249. **Tudose M.** — Diagnosticul diferenţial morfologic al glomerulopatiilor pe biopuncturi renale. Teză de doctorat. 1966.
250. **Tune M. Bruce, Leavitt J. Thomas, Gribble J.** — The hemolytic-uremic syndrome in California. A review of 28 nonheparinized cases with long-term follow-up. J. Ped., 1973, vol. 82, 2, p. 304—310.
251. **Ţurcanu L., Tănase D., Potencz-Szücs Elena, Botiu V.** — Acidoza renală primară prin hipoplazie oligonefronică. Viaţa Medicală, 1971, 1, p. 11.
252. **Ţurcanu L., Otesteanu E., Potencz-Szücs Elena, Oţetea G., Simion Paulina** — Aspecte ale nefropatiei lupice la copil. Viaţa Medicală, 1971, 13, p. 605.
253. **Ţurcanu L.** — Valoarea diagnostică şi prognostică a metodelor de clearance în nefropatiile acute ale copilăriei. Activ. Ştiinţ. I. M. Timişoara, 1955—1959, p. 145.
254. **Ţurcanu L.** — Excreţia urinară a ionilor de hidrogen în acidoza metabolică a sugarului. Timişoara Medicală, 1969, 1—2, p. 37.
255. **Ţurcanu L.** — Cercetări asupra fenomenului de osmoreglare renală la imaturi. Pediatria, 1959, nr. 4.
256. **Ţurcanu L.** — Tulburări de creştere staturală la copii prin osteopatie renală. Timişoara Medicală, 1960, 1, p. 27.
257. **Ţurcanu L.** — Der Nutzen der Nierenbiopsie für die Klärung einiger chronischer Nierenerkrankungen beim Kinde, Mschr. f. Kinderheilk., 1967, 10, p. 502.
258. **Ţurcanu L.** — Aspecte imunologice în proteinuriile din nefropatiile copilului. A VI-a sesiune ştiinţifică a cadrelor didactice, Timişoara, 1968.
259. **Ţurcanu L.** — Modificările hidroelectrolitice din cursul insuficienţei renale acute la copil. Pediatria, 1969, 3.
260. **Ţurcanu L.** — Hipertensiunea de origine pielonefritică la copil. Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde, 1963, 89, p. 85.
261. **Ţurcanu L.** — Der Verlauf der Hochdruckenzephalopathie bei Glomerulonephritis im Kindersalter. Kinderärtzliche Praxis, 1965, 8, p. 341.

262. **Ţurcanu L.** — Studiul funcţiilor renale în malformaţiile obstructive ale aparatului urinar la copil. Congresul Naţional de Pediatrie, 1965.
263. **Ţurcanu L.** — Anomalii ale joncţiunii uretero-vezicale. Consfătuirea de pediatrie, Galaţi, 1967.
263 a. **Ţurcanu L., Sabău I., Potencz E.** — Le syndrome néphrotique congenitale. 13 cours international de perfectionnement „Actualités en Médecine". Timişoara, 1976.
264. **Uoyer J., Michael A. F., Good R. A., Vernier R. L.** — The nephrotic of infancy: clinical, morphologic and immunologic studies for infants. Pediatrics, 1967, 40, p. 233.
265. **Urizar R. E.** şi colab. — Immunosuppressive therapy of proliferative glomerulonephritis in children. Amer. J. Dis. Child., 1969, 118, p. 411.
266. **Ursea N.** — Cum tratăm glomerulonefritele. Ed. Medicală, Bucureşti, 1969.
267. **Ursea N., Luca N., Ursea Constanţa, Neagu A.** — Probleme actuale privind proteinuriile. Med. Int., 1970, 4, p. 387—399.
268. **Ursea N., Ionescu-Tîrgovişte** — Hipertensiunea de origine renală. Ed. Medicală, Bucureşti, 1971.
269. **Uza Gh., Manasia M., Martin P., Mazilu A., Zelian I.** — Aplicarea rinichiului artificial la copii cu insuficienţă renală acută. Pediatria, Buc., 1969, 1, p. 79.
270. **Vert P., Marchal C., Neimann N., Pierson M.** — Traitement symptomatique des acidoses rénales par administration orale de citrat de THAM, Arch. Franc. Péd., 1968, 25, p. 91—102.
271. **Vitsky B. H.** — The hemolytic uremic syndrome. A study of renal pathologic alteration. Amer. J. Path., 1969, 57, 3, 627.
272. **Vlăduţiu A.** — Renal tubular acidosis. An autoimmune disease? Lancet, 1973, 1, p. 265.
273. **Wallota E., Forristal J., Davis N., West C.** — The C 3 nephritic factor and membranoproliferative nephritis. J. Ped., 1972, 80, 6, p. 947—960.
274. **Williams D. G.** şi colab. — Role of C_3 b in the breakdown of C_3 in hypocomplementaemic mesangiocapillary glomerulonephritis, Lancet, 1973, I, 7 801, p. 447—449.
275. **Witte Y., Vivier G., Hoefel S. C.** — La radiologie des pyelonéphrites chroniques. Conc. Med., 1973, 44, p. 6 435.
276. **Zech P.** — Nature et mode de formation des calculs dans les cavités excretoires des reins, Rev. Prat, 1968, 23, p. 3 231—3 242.
277. **Zech P., Trager J.** — Classification et physiopathologie des anuries. Rev. Prat., 1969, 11, p. 1 623—1 644.
278. **Zech P., Blanch-Brunat N.** — Formes oligo-anuriques des glomérulonéphrites aigues. Rev. Prat., 1970, 22, p. 3 353—3 372.
279. **Zech P.** — Toxicité rénale des antibiotiques et leurs associations. Nouv. Presse Méd., 1974, 8, p. 453.
280. **Zmerli S., Oucherif A., Bouzekrini I.** — Rein en fer à cheval. Étude anatomique, clinique et thérapeutique à propos de 30 cas. J. Urol. Néphr., 1972, 1—2, p. 31—40.
281. **Zosin C., Fried D.** — Sindromul nefrotic. Ed. Medicală, Bucureşti, 1968.
282. **Zosin C.** şi colab. — Tratamentul sindromului nefrotic cu ajutorul medicaţiei imunosupresoare. Med. Int. (Buc.), 1968, 9, p. 1 067—1 074.
283. **Zosin C.** — Terapia imunosupresivă în nefropatii. Stud. şi Cercet. de Med. int., 1969, 2, p. 137.
284. **Zosin C.** — Progrese în nefrologie. Viaţa Medicală, 1971, nr. 9, p. 394.
285. **Zosin C., Mănescu N., Deutsch G., Sabo I., Iacob G., Schwarzkopf A., Gluhovschi G., Drugarin Doina** — Consideraţii asupra mecanismului edemului în sindromul nefrotic. Viaţa Medicală. 1972, 4, p. 161.
286. **Zosin C., Georgescu L., Beregi E., Mănescu N., Sabo I., Schwarzkopf A., Gluhovschi Gh., Zosin Ioana** — Diagnosticul glomerulonefritei acute. Studiu anatomo-clinic. Medicina internă, 1972, 6, p. 265.
287. **Zosin C., Mănescu N.** — Aplicarea antibioticelor în bolile renale. Med. Int., 1972, 9, p. 1 057—1 068.

288. **Zosin C., Beregi E., Sabo I., Mănescu N., Schwarzkopf A., Gluhovschi Gh., Golea O., Nicolicioiu M., Trandafirescu Virginia** — Imunofluorescența în diverse nefropatii. Observații pe 62 cazuri. Med. Int., Buc., 1973, 4, p. 479.
289. * * * — Urinary tract infection and its management. Ed. Donald Kaye, C. V. Mosby Co., St. Louis, 1972.
290. * * * — Long-term peritoneal dialisis, Lancet, 1974, I, 7 845, 18.
291. * * * — Virus Infection of the kidney and urinary tract, Lancet, 1974, I, 7 845, 19.
292. * * * — La thérapeutique antiagregante. Table ronde, Conc. Med., 1973, 42, 6 087.
293. * * * — Les infections urinaires récidivantes de l'enfant. Table ronde. Conc. Méd., 1972, 5, 721.
294. * * * — Immunosuppression in nephritis. Lancet, 1970, II, p. 507—509.
295. * * * — Réponses immunitaires à support cellulaire. Rapport technique O.M.S. 423 (1969).
296. * * * — Immunosuppressive treatment of „chronic glomerulonephritis". J. of Pediatrics, 1973, vol. 82, 2, p. 335—339.
297. * * * Traitement du diabète insipide. Conc. Méd., 1973, 26, p. 4 661—4 662.
298. * * * — Urinary tract infection in general practice. Lancet, 1974, I, 7 847, p. 83—84.
299. * * * — Long-Term Peritoneal Dialysis, Lancet, 1974, I, 7 845, p. 18—19.
300. * * * — Virus Infection of the Kidney and Urinary tract, Lancet, 1974, I, 7 848, p. 19—20.
301. * * * — Traitement d'une insuffisance rénale chronique. Conc. Med., 1974, 10, p. 1 609—1 610.
302. * * * — Actualités de l'acidose tubulaire rénale. Conc. Med., 1970, 49, p. 9 195—9 198.

BIBLIOTECA JUDEȚEANĂ "GH. ASACHI" IAȘI